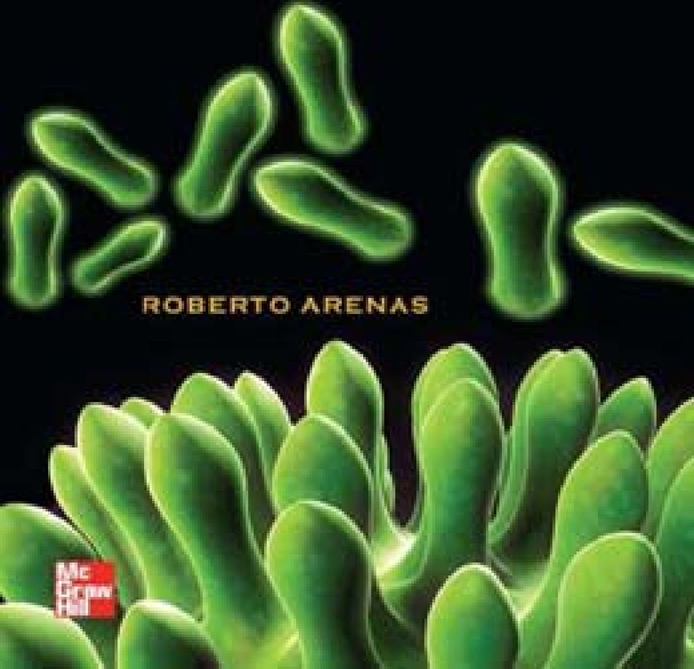
MICOLOGÍA
MÉDICA ILUSTRADA

TERCERA EDICIÓN



ROBERTO ARENAS

Mc Graw Hill

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

Horacio Esquivel Ramirez

MICOLOGÍA
MÉDICA ILUSTRADA

TERCERA EDICIÓN

Roberto Arenas Guzmán

Profesor de Dermatología y Micología
Secretaría de Salud
Universidad Nacional Autónoma de México

McGraw Hill

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA

Director editorial: Dr. Marco Antonio Tovar Sosa
Editor sponsor: Camilo Heras Martínez
Supervisor de edición: Ansberto Horacio Contreras Colín
Composición y formación: Arturo Rocha Hernández
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada
Diseño de portada: Blacktype

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

MICOLOGÍA MÉDICA ILUSTRADA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

McGraw-Hill
Interamericana

DERECHOS RESERVADOS © 2008, respecto a la tercera edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
A subsidiary of the McGraw-Hill Companies, Inc.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17
Col. Desarrollo Santa Fe
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 736

ISBN-13: 978-970-10-6567-9
ISBN-10: 970-10-6567-0

1234567890
Impreso en México

09765432108
Printed in Korea

Contenido

Horacio E. R.

Prefacio de la tercera edición, ix
Prefacio de la segunda edición, xi
Prólogo de la primera edición, xiii

Sección I
ASPECTOS GENERALES

1. Historia de la micología médica, 1

2. Generalidades, 9
  Introducción, 9
  Actinomicetos, 9
  Hongos, 11
  Micosis, 15

3. Hongos, 17
  Características fundamentales, 17
  Talo, 18
  Estructura, 20
  Necesidades fisiológicas, 22
  Reproducción, 23

4. Taxonomía y clasificación, 34
  Clasificación general de los hongos, 35
  Controversias taxonómicas, 37

5. Diagnóstico de laboratorio, 40
  Requisitos para un laboratorio de micología, 40
  Técnicas y métodos, 40
  Estudio con luz de Wood, 40
  Recolección de muestras, 40
  Cultivo, 47
  Auxonograma y zimograma, 48
  Estudio de las necesidades vitamínicas, 49
  Síntesis de ureasa, 50
  Inoculación experimental, 50
  Reacciones inmunológicas, 51
  Pruebas de sensibilidad a fármacos, 52
  Aislamiento del hongo, 53
  Identificación de los hongos, 54
  Preservación y conservación de cultivos, 54
  Otros tipos de microscopia, 55
  Biología molecular en micología médica, 55
  Riesgo biológico, 59
  Medidas de seguridad, 59

Sección II
MICOSIS SUPERFICIALES

6. Dermatofitosis, 61
  Datos de laboratorio, 88

7. Pitiriasis versicolor, 95

8. Piedras, 106
  Cuadro clínico, 108
  Estudio micológico, 109
    Infecciones por *Blastoschizomyces capitatus*, 111

9. Tiña negra, 113

10. Oculomicosis, 118

11. Otomicosis, 123

Sección III
MICOSIS SUBCUTÁNEAS

12. Micetoma, 127

13. Esporotricosis, 149

14. Cromoblastomicosis, 161

15. Lobomicosis, 174

Sección IV
MICOSIS SISTÉMICAS

16. Coccidioidomicosis, 179

17. Histoplasmosis, 190

18. Paracoccidioidomicosis, 200

19. Blastomicosis, 209

Sección V
MICOSIS POR OPORTUNISTAS

20. Candidosis, 218
    Infecciones por *Rhodotorula*, 237

21. Criptococosis, 239

22. Zigomicosis, 247
    Mucormicosis, 247
    Entomoftoromicosis, 257

23. Aspergilosis, 265

Sección VI
ENFERMEDADES POR ACTINOMICETOS Y BACTERIAS

24. Actinomicosis, 278

25. Nocardiosis, 286

26. Botriomicosis, 292

27. Eritrasma, 296

28. Tricomicosis axilar, 300

29. Queratólisis punteada, 303
    Dermatofilosis, estreptotricosis o eccema epidérmico, 308

Sección VII
MICOSIS RARAS

30. Rinosporidiosis, 310

31. Hialohifomicosis y feohifomicosis, 315
    Hialohifomicosis, 315
        Infecciones por *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Trichosporon* y basidiomicetos, 316
        Basidiomicosis, 318
        Adiaspiromicosis, 318
        Pseudallescheriasis, 320
        Peniciliosis, 321
        Infecciones por *Fusarium*, 323
        Infecciones por *Pythium insidiosum*, 326
    Feohifomicosis, 327
    Infecciones por *Scytalidium*, 331
    Algunos hongos contaminantes en el laboratorio, 333

32. Prototecosis y neumocistosis, 338
Prototecosis, 338
Neumocistosis, 340

Sección VIII
CULTIVOS, TINCIONES, ANTIMICÓTICOS

33. Medios de cultivo, 343
Clásicos, 343
Otros medics de cultivo, 344

34. Tinciones, reactivos, colorantes y fórmulas diversas, 351
Técnicas de tinción, 351
Reactivos y colorantes, 354
Fórmulas diversas, 356
Medios de protección contra los ácaros, 356
Pegamentos para sellar laminillas, 357

35. Antimicóticos, 358
Interacciones, 359
Antimicóticos clásicos, 359
Antibióticos poliénicos, 363
Griseofulvina, 367
Imidazoles (azoles), 368
Alilaminas, 377
Ciclopiroxolamina, 378
Amorolfina, 379
Butenafina, 379
Nuevos antimicóticos, 379
Antimicótico idóneo, 383

Apéndices

A. **Guía de productos comerciales antimicóticos y contra actinomicetos, 385**

B. Glosario, 393

Índice, 401

Prefacio de la tercera edición

En esta nueva edición en 2008 se presenta lo esencial y práctico de la micología actual. Se inicia con los datos históricos más sobresalientes y se dan generalidades de los actinomicetos, los hongos y las micosis.

Se analizan las características fundamentales de los hongos, su estructura, fisiología y reproducción; se simplifican al máximo los datos básicos y fundamentales de la micología y se presentan esquemas de la morfología microscópica y las formas de reproducción.

Se abordan las micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas, también las causadas por hongos oportunistas y las llamadas seudomicosis producidas por actinomicetos y bacterias, así como medicamentos antimicóticos, medios de cultivo, técnicas de tinción, reactivos, colorantes, y al final se presenta un glosario.

La información en cada capítulo ha sido cuidadosamente sistematizada: sinonimia, definición, datos epidemiológicos, etiopatogenia, cuadro clínico, estudio micológico, datos histopatológicos, datos de laboratorio y de biología molecular, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico.

El gran apoyo iconográfico hace de la obra un libro sumamente útil para quien se inicia en el estudio de los hongos, el estudiante de medicina, de biología o química, así como para el médico general o de otra especialidad.

Se ilustra la obra con dibujos de línea de los hongos o de sus formas de reproducción, algoritmos y mapas de distribución de las micosis.

Hay una bibliografía básica, así como referencias recientes a cada tema. La síntesis de los textos, las figuras en color y los cuadros, hacen de este libro una obra obligatoria para el interesado en aprender la micología médica de manera sencilla y rápida.

Prefacio de la segunda edición

El diagnóstico clínico de las micosis se ha considerado sencillo, tanto para el médico general como para el especialista; sin embargo, en la actualidad en pacientes inmunocomprometidos la presencia de síntomas respiratorios o manifestaciones en la piel tan variadas como descamación, nódulos o lesiones ulceradas pueden ser la expresión de una micosis localizada o sistémica. En pacientes con leucemia en Europa se han observado defunciones por micosis en 12 a 46% (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;153:624-8). Por eso se deben utilizar en la clínica diaria las técnicas del laboratorio de micología, pero de una manera racional y práctica, pues muchas veces un simple examen directo, por ejemplo ante sospecha de onicomicosis, da resultados benéficos a largo plazo, tanto para el manejo del paciente como para evitarle un gasto innecesario.

Las micosis superficiales en ocasiones pasan inadvertidas durante mucho tiempo, debido a su escasa sintomatología o pocas manifestaciones clínicas, como las infecciones subclínicas de *tinea capitis* o una tiña de los pies; por otra parte las micosis pueden ser diseminadas o graves e incluso llevar a la muerte del paciente, especialmente en SIDA: *P. jirovecii* 32%, candidosis 31.1%, criptococosis 29%, e histoplasmosis 9.6% (Rev Iberoamer Micol 1998;15:633-5).

Los hongos pueden ser mohos o levaduras, pero muchos se comportan como dimorfos, especialmente si ocasionan micosis sistémicas. La forma saprofítica se reproduce en los cultivos y eso nos permite la clasificación precisa de la especie, y de esta manera conocer el grado de patogenicidad del agente causal. Sin embargo casi siempre se identifican en los tejidos en sus formas parasitarias, ya sea en el examen directo o en los estudios histológicos, lo que generalmente es definitivo para establecer el diagnóstico y un adecuado tratamiento.

En la presente edición se trató nuevamente de compactar lo esencial y lo práctico de la micología actual. Se presentan los datos históricos más sobresalientes y se dan generalidades de los actinomicetos, los hongos y las micosis. Se describen las características fundamentales de los hongos, su estructura, fisiología y reproducción; se simplifican al máximo los datos básicos y fundamentales de la micología y se incluyen esquemas de la morfología microscópica y las formas de reproducción.

Se abordan las micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas, así como las causadas por hongos oportunistas y las llamadas seudomicosis provocadas por actinomicetos y bacterias, así como los medicamentos antimicóticos, medios de cultivo, técnicas de tinción, reactivos, colorantes y al final se presenta un glosario.

La información en cada capítulo ha sido cuidadosamente sistematizada: sinonimia, definición, datos epidemiológicos, etiopatogenia, cuadro clínico, estudio micológico, datos histopatológicos, datos de laboratorio y de biología molecular, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico; todos los capítulos cuentan con bibliografía disponible y actualizada.

Dentro de cada capítulo se incluyen fotografías en blanco y negro, dibujos de línea, así como cuadros, diagramas y algoritmos. Las láminas en color comprenden todas las micosis descritas; cuando es necesario se muestran diferentes aspectos clínicos de la misma enfermedad. También en color se ilustran los cultivos y estudios microscópicos de los hongos. El gran apoyo iconográfico hace de la obra un libro sumamente útil para quien se inicia en el estudio de los hongos, el estudiante de medicina, de biología o de química, así como para el médico general o de otra especialidad. El lenguaje es sencillo y la información se complementa con esquemas y dibujos así como con referencias cruzadas en las fotografías clínicas y los estudios micológicos.

La micología ha tomado algunas facetas diferentes en los últimos años, primero por el incremento en el número de enfermos con micosis, que es paralelo al aumento de estados de inmunodepresión, como son los trasplantes de órganos (10 a 30%) o el SIDA (Transplantation 1983;36:259-67), y luego con la aparición de nuevos patógenos oportunistas como *Scytalidium* sp., *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Bipolaris* sp. y *Penicillium marneffei*. Se podría decir que poca atención se ha dado a las micosis de países tropicales como la esporotricosis y cromoblastomicosis y que pocas modificaciones existen; sin embargo, hay muchos cambios en terminología o taxonomía aplicables a sus agentes causales. Esto también se observa en micosis muy conocidas y fáciles de diagnosticar como pitiriasis versicolor, ahora se conocen siete especies de *Malassezia* y la denominación de *Pityrosporum* pertenece al pasado.

Por otra parte se desarrollan otras áreas como los estudios serológicos de anticuerpos o la determinación de antígenos, y las nuevas técnicas de biología molecular que permiten hacer el diagnóstico filogenético de la enfermedad pero también conocer la epidemiología de las micosis. Por ejemplo, *Candida* puede presentar cambios fenotípicos que tienen una implicación en el aumento de su patogenicidad o en su resistencia a los antifúngicos.

Por desgracia el armamentario terapéutico es limitado y de costo elevado, lo que obliga a utilizar racionalmente los antimicóticos y a precisar la naturaleza del diagnóstico, siempre con la mente abierta a los nuevos desarrollos de moléculas antifúngicas más efectivas y menos tóxicas.

Roberto Arenas

Prólogo de la primera edición

Durante los últimos decenios la micología médica ha mostrado avances considerables en todo el mundo. Este auge se explica por los progresos de la biología tras la Segunda Guerra Mundial. También ha contribuido la aparición de enfermedades por hongos llamados "oportunistas" debido a la gran difusión de tratamientos con antibióticos de amplio espectro y con medicamentos nuevos como los corticosteroides o los antimicóticos.

Asimismo, el empleo de técnicas médicas novedosas en el medio hospitalario ha favorecido el surgimiento de micosis calificadas como yatrógenas o intranosocomiales. En el transcurso de los últimos años la aparición del SIDA y su rápida diseminación han contribuido a multiplicar, debido a la inmunodeficiencia, el número de estas temibles micosis. A las micosis clásicas, bien estudiadas en los decenios de 1950 y 1960 se han agregado estas micosis oportunistas, cuyos hongos causales pueden ser muy variados. Entre estos últimos algunos ya eran patógenos conocidos como *Candida*, *Mucor* y *Aspergillus*; en cambio, otros, que se consideraban inofensivos, han revelado actividad patógena a veces extraordinaria en las condiciones particulares del oportunismo. De hecho, bajo ciertas circunstancias todo hongo capaz de desarrollarse a la temperatura del cuerpo humano podría originar micosis más o menos graves. Por ende, el conocimiento del especialista en micología médica no debe limitarse a algunas decenas de hongos clasificados en 1950 como patógenos para el ser humano, sino extenderse a gran cantidad de géneros y especies fúngicas, de morfología y fisiología muy variadas. El campo de estudio se hace inmenso y obliga al médico o al biólogo a adquirir conocimientos completos sobre micología general.

La formación de micólogos médicos profesionales conlleva enseñanza muy especializada, en la cual se utilizan obras que van del tratado de micología fundamental a la monografía, pasando por los manuales de biología y los libros de información médica. Sin embargo, es importante que el número más grande posible de médicos, veterinarios y biólogos tenga acceso a esta ciencia para que sean capaces de ponerla en práctica con la frecuencia que se necesita. De estos conocimientos depende a menudo un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz, de ahí que sea muy útil proporcionar a estos profesionales libros concisos y claros y al mismo tiempo lo más completos posible. Tales obras también pueden utilizarse para la enseñanza universitaria. Es cierto que existe este tipo de libros, pero están disponibles sobre todo en inglés. La obra que hoy nos presenta el doctor Roberto Arenas es de la categoría que acabamos de definir y se ofrece a los lectores de lengua castellana, complementada además con excelentes ilustraciones clínicas y micológicas.

Con base en su formación y su trayectoria profesional, Roberto Arenas es el indicado para escribir este libro. Es discípulo de la gran escuela mexicana de dermatología, uno de los faros de la prestigiada escuela latinoamericana. Además de la excelente formación en micología médica que ha recibido en el Centro Dermatológico Pascua, en el laboratorio del doctor Pedro Lavalle, Roberto Arenas ha querido confrontar sus conocimientos con las fuentes europeas, donde la tradición en micología médica está más orientada a los hongos que a la medicina. Para esto siguió en París el Curso Superior de Micología Médica del Instituto Pasteur en 1980 y efectuó una estancia de investigación de un año en mi laboratorio. Durante su permanencia en Francia aprendió a conocer mejor el conjunto de hongos patógenos y de técnicas modernas de diagnóstico micológico; por otro lado, su estadía favoreció el intercambio de sus experiencias adquiridas en México. Recibimos con el más grande interés el libro de micología que presenta Roberto Arenas. Deseamos que tenga el mismo éxito que su magnífica obra: *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, publicada en 1987.

Dr. François Mariat
Professeur à l'Institut Pasteur, Hon.
Miembro Honorario de la Academia Nacional
de Medicina de México

Prefacio de la primera edición

La presente obra es un libro que trata de compactar lo esencial y lo práctico de la micología actual. En los capítulos introductorios se presentan de manera resumida los datos históricos más sobresalientes y se dan generalidades de los actinomicetos, los hongos y las micosis.

Dado que la identificación del hongo es trascendental en el diagnóstico micológico, se ha puesto particular interés en las características fundamentales de los hongos, su estructura, fisiología y reproducción; se lleva de la mano al lector al simplificar al máximo los datos básicos y fundamentales de la micología y se presentan esquemas de la morfología microscópica y las formas de reproducción.

Se describen las micosis superficiales, subcutáneas y sistémicas, así como las causadas por hongos oportunistas y las seudomicosis por actinomicetos y bacterias. La parte final se ha reservado para antimicóticos, medios de cultivo, técnicas de tinción, así como reactivos, colorantes y fórmulas diversas que se usan en la práctica; por último se presenta un glosario.

La información en cada capítulo ha sido cuidadosamente sistematizada: sinonimia, definición, datos epidemiológicos, etiopatogenia, cuadro clínico, estudio micológico, datos histopatológicos, datos de laboratorio, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico: todos los capítulos cuentan con bibliografía seleccionada y actualizada.

Las láminas en color comprenden todas las micosis descritas; cuando es necesario se muestran diferentes aspectos clínicos de la misma enfermedad. También en color se ilustran los cultivos y estudios microscópicos de los hongos. El gran apoyo iconográfico hace de la obra un libro sumamente útil para quien se inicia en el estudio de los hongos, el estudiante de medicina, biología, química, así como el médico general o de otra especialidad. El lenguaje es sencillo y la información se complementa con esquemas y dibujos así como con referencias cruzadas en las fotografías clínicas y los estudios micológicos. Todo ello permite una mejor comprensión de este árido campo de la medicina.

Dentro de cada capítulo se aprovecha la guía que ofrecen las fotografías en blanco y negro, los dibujos de línea, así como los cuadros, diagramas y algoritmos. En el apartado correspondiente, el lector encontrará las láminas en color.

La mayor parte de las fotografías clínicas que ilustran este libro fueron tomadas personalmente por el autor, entre los muchos pacientes que acuden a diario al Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Pascua y más recientemente al Departamento de Dermatología y Micología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"; otras corresponden a enfermos estudiados conjuntamente con mis compañeros y algunas son una aportación tanto de jóvenes como de reconocidos dermatólogos mexicanos a quienes agradezco infinitamente su participación, muy en especial al profesor Fernando Latapí (qepd), mi maestro tutelar, con quien trabajé estrechamente durante 15 años y con quien siempre me unieran fuertes lazos académicos y sentimentales y de quien también heredara un gran acervo iconográfico; siempre lo recordaré con afecto.

Algunas micosis, sobre todo las menos frecuentes en nuestro medio, son ilustradas con material intercambiado con el doctor William Marriott (qepd), el entrañable amigo de los dermatólogos mexicanos; algunas fueron proporcionadas por Roderick Hay, joven y brillante micólogo inglés de trayectoria internacional.

En el aspecto fotomicrográfico de los hongos recibí la invaluable ayuda de Monique Coutansson, y en el histopatológico, durante años he recibido el apoyo y las enseñanzas de Josefa Novales y más recientemente de Gisela Navarrete, Susana Ortega y Elisa Vega.

Me inicié en el estudio de las dermatomicosis con el profesor Pedro Lavalle con quien sigo conservando gran amistad. Realicé mis estudios formales en micología médica bajo la supervisión del profesor François Mariat, a quien debo principalmente la orientación actual en mi vida profesional.

Asimismo fueron muy valiosas las enseñanzas de los otros miembros de su equipo: Segretain, Drouhet, Dupont, Ravisse y De Bièvre; también es de muy grato recuerdo mi estrecha relación con Guy Badillet, uno de los mejores expertos europeos en dermatófitos.

Para la preparación del manuscrito he tenido la fortuna de recibir el consejo editorial siempre atinado del doctor Bernardo Rivera Muñoz, a quien agradezco además su apoyo, entusiasmo y entrega. A todos muchas gracias.

Roberto Arenas

Agradecimientos

Se agradece la aportación fotográfica de:

Alexandro Bonifaz. Figs. 6-30, 10-2 y 16-8.
Carlos Bonnet. Fig. 31-27.
Alba Barbón. Fig. 16-4.
Rosa Ma. Calderón. Fig. 12-14.
Lucía Castañeda. Fig. 15-4.
Guadalupe Chávez. Fig. 12-13.
Roberto Cortés. Fig. 22-4.
Judith Domínguez. Figs. 13-8 y 13-15.
Luciano Domínguez. Figs. 1-11 y 24-2.
Roberto Estrada. Figs. 7-3 y 7-9.
Ernesto Guillén. Fig. 22-3.
Roderick Hay. Figs. 8-5, 8-8, 25-3, 26-4, 31-7, 31-21 y 31-23.
Roberto Herrera. Figs. 12-27, 24-5 y 29-5.
Guadalupe Ibarra. Fig. 20-22.
Rafael Isa Isa. Fig. 31-27.
Ricardo Jiménez. Fig. 29-2.
Fermín Jurado. Fig. 14-9.
Marcia Karam. Fig. 25-1.
Fernando Latapí (qepd). Figs. 12-3, 12-10, 12-22, 12-35, 17-3, 17-4 y 25-2.
José Llerena Gamboa. Fig. 31-22.
François Mariat. Fig. 22-11.
William Marriott (qepd). Figs. 1-7, 19-2, 19-3, 19-5, 19-7A, 21-1, 30-3 y 30-4.
Nassira Martínez de Larios. Fig. 23-3B.
David Moncada. Fig. 28-3.
Lourdes Morales. Figs. 12-10, 19-7, 27-1.
Gisela Navarrete. Fig. 12-14.
Josefa Novales. Figs. 6-32B y 26-3.
Rocío Orozco. Figs. 20-14, 21-2, 21-8B y 23-2.
Susana Ortega. Fig. 5-2.
Francisco de Ovando. Figs. 7-6 y 7-7.
Elvia Pérez. Fig. 13-16.
Pierre Ravisse. Fig. 22-11.
Julio Rodríguez Vindas. Figs. 15-3 y 17-6, 31-18.
Ramón Ruiz Maldonado. Figs. 22-12, 22-13 y 22-14.
Rosalinda Sánchez Laparade. Fig. 13-5.
Patricia Súchil. Figs. 12-37 y 14-3.
Jesús Valdés. Fig. 6-21.

Rataporn Ungpakorn. Fig. 31-8.
Patricia Valdés. Fig. 5-1.
Antonio Zúniga. Fig. 31-22.
Silvio Alençar Marques. Fig. 13-1.

Se agradece la supervisión en la sección de biología molecular: *Enrique Salas Téllez.* Cap. 5.

Dedicatoria

Al Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

A la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Sección I

Aspectos generales

1

Historia de la micología médica

Los hongos, o las enfermedades que producen, se conocen desde la más remota antigüedad; los griegos y los romanos describieron algunas de las manifestaciones clínicas de las dermatofitosis, como el querión y la mentagra.

La micología es la rama de la microbiología que se desarrolló primero. Con el descubrimiento del microscopio (Antonj van Leeuwenhoek [1632-1723]) en el siglo XVII, se inició el estudio científico de los hongos microscópicos junto con el de otros microorganismos. En 1729, Pier H. Micheli publicó investigaciones sobre hongos en su obra *Nova plantarum*; a él se debe el término *Aspergillus*. El conocimiento de la relación entre hongo y enfermedad precedió a la floreciente época bacteriológica desarrollada por Robert Koch y Louis Pasteur.

La historia de la micología médica comenzó en 1835 con Agostino Bassi, de origen italiano y alumno de Lazzaro Spallanzani, el fundador de la biología moderna. Descubrió que la muscardina del gusano de seda era producida por un hongo (*Beauveria bassiana*) (fig. 1-1). En 1838, el botánico y entomólogo Victor Audouin confirmó estas observaciones y las publicó en francés. En 1850, Fressenius utilizó por primera vez el término "aspergilosis" para una de las primeras micosis reconocidas en seres humanos o animales, aunque desde 1815, Mayer y Emmert ya habían descrito una infección en los pulmones de un cuervo.

En 1837, Robert Remak (fig. 1-2), judío de origen alemán, arrogante y difícil, descubrió que la tiña fávica era causada por un hongo al cual dio el nombre de *Achorion schoenleinii* en honor a su maestro alemán Schönlein. No se le otorgó el crédito correspondiente, pues hizo sus publicaciones en 1845, en lo que se considera el primer tratado de micología. En 1839, Schönlein estudió el hongo del favus, aunque se señala que él había sospechado su existencia desde 1827.

Por estas circunstancias, persisten las controversias acerca de quién es el fundador de la micología dermatológica.

En 1839, Bernhard Rudolph Conrad von Lagenbeck descubrió una levadura en el algodoncillo, y en 1845 señaló la actinomicosis en seres humanos.

En 1840, el famoso dermatólogo Alphée Cazenave observó una epidemia de tiña de la cabeza y propuso el nombre de "*Herpes tonsu-*

Fig. 1-1. Agostino Bassi (1793-1856), iniciador de la micología médica.

Fig. 1-2. Robert Remak (1815-1865), cofundador de la micología dermatológica.

rans capillitii", quizá por la presencia concomitante de lesiones anulares de "*Herpes circinatus*" (Jean Louis Marc Alibert).

En 1841, David Gruby, un judío joven y pobre, de Budapest, quien terminó sus estudios de medicina en Viena, aisló el hongo del favus y reprodujo la enfermedad antes que Koch formulara sus postulados; también describió la tiña microspórica y cultivó *Microsporum audouinii*; lo denominó así por el tamaño pequeño de las esporas y en honor a Audouin. Publicó sus descubrimientos en su libro *Memoire sur une végétation qui constitue la vraie teigne*. Sus trabajos encontraron la resistencia natural del auge bacteriológico suscitado por Pasteur, pero fueron apoyados por el eminente dermatólogo Ernest Bazin en 1860. En 1842, Gruby (fig. 1-3) presentó el verdadero hongo del algodoncillo (muguet) ante la *Academie de Sciences*, de París; instaló un consultorio con gran éxito social al dedicarse a la medicina y a la magia; entre su clientela se contaba a Chopin, Liszt, George Sand y los Dumas. Nunca fue aceptado verdaderamente por los franceses y fue repudiado por los húngaros.

Se ignoraron los trabajos de Remak y Gruby, seguramente por el antisemitismo médico de la época; el último fue rehabilitado posteriormente por Sabouraud, quien lo consideró un dermatólogo mediocre, pero un observador preciso en el microscopio; como prueba de ello, están los dibujos que se conservan en los archivos de parasitología de la *Faculté de Médecine*, de París.

En 1846, Carl Ferdinand Eichstedt encontró en las escamas de pitiriasis versicolor un hongo que luego Robin llamó *Microsporum furfur* y, en 1898, Baillon lo clasificó en el género *Malassezia*. En 1874, Louis Charles Malassez identificó el "*champignon de la pelade*"; en 1884, Bizzozzero lo encontró en *Pityriasis simplex* y Sabouraud le llamó *Pityrosporum*.

En 1853, Charles Robin publicó el libro *Histoire naturelle des végétaux parasites*, donde

Fig. 1-3. David Gruby (1810-1898), quien aisló los hongos del favus y del algodoncillo (muguet).

compiló los trabajos sobre dermatofitosis y su tratamiento tópico, así como la depilación en la tiña de la cabeza; a él se debe la clasificación de *Oidium albicans* (fig. 1-4).

En 1855, Kurchenmeister describió el primer caso de mucormicosis, aunque este término fue acuñado hasta 1885 por Paltauf. En la segunda mitad del siglo XIX, la microscopia aplicada a la clínica indujo a los científicos de este periodo a buscar hongos en cualquier trastorno dermatológico. También era la moda mostrar en reuniones académicas lesiones micóticas causadas por autoinoculación de material infectado mediante una técnica ideada por Remak, quien fue el primero en someterse a este experimento con *T. schoenleinii*; en 1862, Heinrich Koebner se inoculó favus y pitiriasis versicolor.

Uno de los micólogos más eminentes del siglo XIX fue el sabio francés Raymond Jacques Adrien Sabouraud; nació en Nantes en 1864, y fue músico y escultor. En 1889, terminó sus estudios de medicina en París y luego se especializó en dermatología con Emile Vidal y Ernest Besnier. En 1890, inició el estudio sistemático de las dermatofitosis y en 1910 publicó la enciclopedia *Maladies du cuir chevelu*; el tercer volumen, "*Les teignes*" fue el primer manual de micología dermatológica, considerado hoy como un clásico de la medicina y un modelo de la observación científica (fig. 1-5).

Fig. 1-5. Raymond Sabouraud (1864-1938), padre de la micología moderna.

En esa época y en la posterior, proliferaron los sinónimos de los hongos; aumentaron de esta manera las especies, a tal grado que la nomenclatura se hizo muy difícil y sobrevino la decadencia micológica, al tiempo que brillaban los trabajos de Pasteur.

A finales del siglo XIX y principios del XX, se hicieron grandes descubrimientos, no tanto en Europa sino en diferentes partes del mundo.

En 1860, Vandick Carter, en la India, describió y acuñó el término "micetoma"; fue un gran médico que luchó porque se aceptara a mujeres en las escuelas de medicina (fig. 1-6). En 1874, McQuestin, médico estadounidense, estudió los primeros micetomas de América en Hermosillo, Sonora, México. En 1876, Bollinger, en Europa, reconoció la actinomicosis como enfermedad parasitaria. En 1877, Harz encontró *Actinomyces* en la mandíbula de un buey y llamó *Actinomyces bovis* al grano.

Fig. 1-4. Charles Robin, clasificó a *Oidium albicans*.

Fig. 1-6. Vandick Carter acuñó el término micetoma.

En 1883, Domenico Majocchi describió el granuloma tricofítico y se dedicó a su estudio durante 40 años. En 1889, Trevisan, en honor a Nocard, creó el género *Nocardia* y, en 1890, Eppinger describió la nocardiosis en seres humanos. En 1892, Alejandro Posadas, estudiante de medicina, alumno del patólogo Robert Wernicke, describió en Argentina el primer caso de coccidioidomicosis con motivo de su tesis recepcional (fig. 1-7).

En 1894, Busse, y en 1895, Buschke, describieron la criptococosis, y en 1894, Caspar Gilchrist, en la zona de Chicago, hizo lo mismo con la blastomicosis norteamericana. En 1896, Wright señaló al hongo negro *Madurella mycetomii* como agente causal de micetoma.

En 1898, Benjamin Schenck, casi al término de sus estudios de medicina en Rochester, Estados Unidos, definió la esporotricosis y su microorganismo causal. En 1900, Guillermo Seeber, también estudiante de medicina en Argentina, describió la rinosporidiosis.

En 1903, De Beurman y Gougerot, en Francia, efectuaron los estudios más importantes sobre esporotricosis y, en 1912, publicaron *Les sporotrichoses*, monografía clásica basada en el estudio de cerca de 200 casos (fig. 1-8). Es curioso que siendo los franceses quienes más contribuyeron al conocimiento de esta micosis, no la observen en la actualidad y la consideren enfermedad de importación.

Fig. 1-7. Cabeza de Domingo Escurra, primer paciente con coccidioidomicosis, estudiado por Alejandro Posadas en Argentina.

Fig. 1-8. Profesor Gougerot, quien estudió la esporotricosis en Francia a principios del siglo XX.

En 1905, Samuel Taylor Darling, durante los primeros trabajos en el Canal de Panamá, describió la histoplasmosis y, en 1934, William De Monbreun cultivó el hongo, demostró su naturaleza dimorfa y reprodujo la enfermedad de modo experimental.

En 1908, Lutz, en Brasil, informó el primer caso de paracoccidioidomicosis; a partir de 1909, Adolfo Splendore, médico italiano, inició el estudio del hongo y lo clasificó como levadura. En 1928, Almeida fue quien delimitó en definitiva esta enfermedad y su agente causal. Esta micosis es exclusiva de Latinoamérica y son los brasileños y el grupo de Ángela Restrepo, en Colombia, quienes más han contribuido al conocimiento de esta enfermedad.

En 1911, Pedroso describió en Sao Paulo la cromomicosis (cromoblastomicosis) y, en 1915, Lane y Mediar llevaron a cabo la primera publicación en Boston.

En 1911, Cicero comunicó los cuatro primeros casos de micetoma en México. El mejor conocimiento clínico de este padecimiento se debe a Latapí (fig. 1-9), quien, además, inició el tratamiento del actinomicetoma con sulfonas en 1947.

En 1916, Bruno Bloch, en Suiza, realizó los primeros estudios sobre inmunología de las micosis. Ese mismo año, Chalmers y Archivald precisaron las diferencias etiológicas de actinomicetos y eumicetos en el micetoma.

En 1920, Hopkins y Rhoda Benham, de la *Columbia University*, iniciaron el estudio científico de la micología médica. A Benham se le considera la fundadora de la micología médica moderna (fig. 1-10). En 1923, Berkhout dio fin a

Fig. 1-9. Doctor Fernando Latapí (1902-1989), fundador de la Escuela Mexicana de Dermatología.

muchos errores taxonómicos en las levaduras al crear el género *Candida*.

En 1931, Jorge Lobo, en Recife, Brasil, describió la enfermedad que hoy lleva su nombre. En 1937 Dickson y Gifford estimularon el interés por la epidemiología y la ecología de los hongos al encontrar modalidades benignas y ocultas de coccidioidomicosis.

En 1947, González Ochoa (fig. 1-11) y Soto Figueroa, en México, aislaron un polisacárido de *Sporothrix* y contribuyeron mucho al diagnóstico y el estudio inmunológico de esta micosis. En 1950, González Ochoa describió el primer caso de paracoccidioidomicosis en México y demostró que el agente causal penetra por inhalación.

Fig. 1-10. Rhoda Benham, fundadora de la micología médica moderna.

Fig. 1-11. Doctor Antonio González Ochoa (1910-1984), iniciador de la investigación micológica en México.

En 1958, Gentles, en Inglaterra, descubrió el uso de griseofulvina en dermatofitosis e inició un gran cambio en la terapéutica antimicótica.

Las bases de la nomenclatura actual fueron establecidas por Langeron (1930) tomando en cuenta los modos de reproducción de los hongos; además, luchó por el uso del latín en el lenguaje micológico. Sus ideas fueron seguidas por los estadounidenses, de tal manera que Norman Conant (fig. 1-12) y, sobre todo, Chester Emmons (1934) (fig. 1-13) reordenaron la nomenclatura, con lo cual disminuyeron las confusiones. A pesar del gran desarrollo de la micología y del descubrimiento de tantas enfermedades, los microorganismos causales no fueron separados de las plantas sino hasta 1969, año en que Whittaker los colocó en el reino Fungae.

Fig. 1-12. Norman Conant, contribuyó a las bases de la nomenclatura.

Fig. 1-13. Chester Emmons, una tradición en micología.

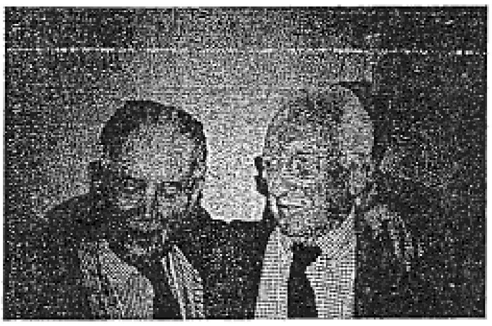


Fig. 1-15. Carlos Da Silva Lacaz y Anthar Padilha-Gonçalvez.

En los últimos años han hecho aportaciones importantes: Ajello, Albornoz (fig. 1-14), Borelli, Badillet, Chandler, Da Silva Lacaz (fig. 1-15), De Biévre, Delacrétaz, Difonzo, Drouhet, Dupont, Elewski, Greer, Gordon, Götz, Grigoriu, Hay, Kaplan, Lodder, Mariat, Mayorga (fig. 1-16), McGinnis (fig. 1-17), Negroni (fig. 1-18), Panconesi, Rebell, Restrepo (fig. 1-19), Rippon (fig. 1-20), San Blas, Segretain, Taplin, Vanbreuseghem, Waksman y Zapater (fig. 1-16), por mencionar algunos.

A partir de 1940 entró en gran auge el estudio de antimicóticos y en los últimos decenios se han logrado grandes avances en inmunología, sobre todo en diagnóstico, pero aún despierta gran interés el descubrimiento de nuevos hongos productores de enfermedad o de nuevas enfermedades por hongos conocidos, así como las contribuciones a la epidemiología.

La micología en México ha seguido una evolución semejante a la observada en otros países latinoamericanos, es decir, las enfermedades por hongos se han estudiado por vez primera en el campo de la dermatología.

En 1905, González Urueña presentó su trabajo "Necesidad de fundar en México un dispensario escuela para niños tiñosos"; más tarde se fundó la escuela "Doctor Balmis". En 1909, Cicero habló sobre la técnica para tratar tiñas con rayos X; poco después, en tiempos de la Primera Guerra Mundial, se abandonó esta técnica por las dificultades para conseguir las refacciones del aparato. En 1917, el mismo autor, basándose en lo dicho por Sabouraud, inició los estudios para precisar la dosis del acetato de talio en la depilación transitoria para tiñas de la cabeza. González Herrejón encontró la dosis óptima de 7 mg/kg de peso corporal en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México;

Fig. 1-14. María Albornoz, de Venezuela.

Fig. 1-16. Ricardo Zapater, de Argentina, Rubén Mayorga, de Guatemala y Pedro Lavalle, de México.

Fig. 1-17. Michael McGinnis, estudioso de dematiáceos.

los datos aparecieron en su tesis recepcional en 1919. En 1944, Latapí presentó estadísticas de 1 159 niños depilados con esta técnica; en 1956, Aceves emitió un informe sobre 1 200 casos, y Barba Rubio y Pérez Suárez, otro sobre 500. Posteriormente volvieron a utilizarse los rayos X y, en 1957, Saúl reunió 600 casos.

Los decenios de 1930 a 1960 constituyen la época más fecunda de la micología clínica en México; Latapí y Lavalle, con la colaboración de Novales y Ortiz, señalaron las características propias de muchas micosis cutáneas, tanto en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México como en el Centro Dermatológico Pascua; González Ochoa inició de manera formal la investigación en el Laboratorio de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

A partir de 1960, François Mariat (fig. 1-21) inició una época sobresaliente de intercambio científico entre México y el Instituto Pasteur de París; colaboró en más de 30 publicaciones con investigadores mexicanos y formó a 13 micólogos de dicho país.

Fig. 1-18. Ricardo Negroni, de Argentina, micólogo contemporáneo.

Fig. 1-19. Ángela Restrepo, de Colombia.

En México son incontables los estudios en el campo de la micología dermatológica; en 1964, Latapí y Ortiz publicaron muchos datos al respecto en su *Historia de la dermatología en México*. También se conocen datos de enfermedades por hongos o de la aplicación terapéutica de estos últimos por el Códice de Martín de la Cruz, manuscrito azteca de 1552 conocido como "Libellus de medicinabulus indorum herbis" y que fue traducido al latín por Juan Badiano y devuelto por el Vaticano al país en 1990; ese mismo año Macotela Ruiz publicó algunos hechos bibliográficos sobre la historia de la micología médica en México.

Óscar Velasco Castrejón y Jorge Tay Zavala son autores de *Introducción a la Micología Médica*, el primer libro que se escribió en México sobre micología en 1978. En 1990, apareció

Fig. 1-20. John W. Rippon, parte de la micología moderna.

Fig. 1-21. Doctor François Mariat, maestro de la mayoría de los micólogos mexicanos.

Micología médica básica de Alexandro Bonifaz (fig. 1-22) y, en 1995, *Micología médica*.

Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio de Rubén López Martínez (figs. 1-22 y 1-23), Luis Javier Méndez Tovar, Francisca Hernández y Rocío Castañón. Muchos autores han contribuido al fortalecimiento de la micología médica en México entre los que podemos destacar a: Contreras, González-Mendoza, Mayorga, Orozco, Padilla (fig. 1-22), Salinas-Carmona, Saúl, Súchil, Taylor, Toriello y Welsh (fig. 1-22).

Fig. 1-22. Primer grupo del Consenso Nacional de Micosis; se encuentra Oliverio Welsh, Rubén López, Alexandro Bonifaz, Ma. Carmen Padilla.

Fig. 1-23. Rubén López Martínez, profesor de micología, UNAM.

Bibliografía

Bonifaz A. Micología. En: Méndez-Cervantes F (ed). Francisco Méndez Oteo y nuestros autores en la medicina mexicana del siglo XX. México: Méndez editores, 2001:389-92.

Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. Medical Mycology. Basel-Switzerland. París. Payot-Laussanne, 1987:19-45.

Guzmán G. El uso de los hongos en Mesoamérica. Ciencia y Desarrollo. CONACYT 1984;59:17-27.

Latapí F, Ortiz Y. Historia de la dermatología en México. Libro Conmemorativo del primer centenario de la Academia Nacional de Medicina, II;1964:565-92.

Macotela-Ruiz E. Historia de la micología médica en México. México: Instituto Syntex 1990.

Panconesi E, Difonzo EM. Dagli animacula alla natura fungina della porrigo lupinosa, al corpuscoli della tigna favosa: storie di antica micologica. In: editoriale. Micologia Dermatologica 1988;2(2):93-103.

Panconesi E, Difonzo EM. Dalla Teigne tondante alle Trichophyties humaines: 50 anni di importanti scoperte in micologia dermatologica. Micologia Dermatologica 1989;3(2):79-85.

Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia. Saunders, 1988:1-9.

Segretain G, Drouhet E, Mariat E. Diagnostic de Laboratoire en Mycologie Médicale. París: Maloine, 1979;7-46,127-38.

Torres-Rodríguez JM. El laboratorio de micología médica. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (ed). Micología médica. Barcelona: Masson, 1993:11-22.

2

Generalidades

INTRODUCCIÓN

Micología es el estudio de los hongos. La micología médica es una rama de la microbiología, interrelacionada con todas las especialidades de la medicina, y tiene por objeto estudiar las enfermedades producidas por hongos y los hongos que las producen.

Los hongos se consideraron originalmente como plantas inferiores en la categoría de las criptógamas y en la división (*Phylum*) Thallophitas. Desde 1969, Whittaker los colocó en el reino Fungae y agrupó a los seres vivos en cinco reinos en la escala biológica: Monera, Protista, Fungae, Plantae y Animalia. En el reino Monera, se incluían las bacterias, los actinomicetos y algunas algas verdes y azules; en el reino Protista, los protozoarios y el resto de las algas; en el Plantae, los vegetales superiores, y en el Animalia, los animales superiores. En 2002, Kendrick, aunando esto a otras técnicas, la inmunología y la biología molecular, los clasifica hoy en día en siete reinos: Archeabacteria, Eubacteria, Chromista, Protozoa, Fungi, Plantae y Animalia (fig. 2-1). Los dos primeros tienen células procariontes y también se llaman dominios, los demás son eucariontes.

ACTINOMICETOS

Se han estudiado tradicionalmente en micología, pero en realidad constituyen un grupo heterogéneo de bacterias que en algún momento de su ciclo de crecimiento desarrollan filamentos ramificados que fragmentan en elementos cocoides y/o bacilares.

Los actinomicetos patógenos se clasifican en procariontes de la división (*Phylum*): Schizomycota, clase: Eubacter y orden: Actinomicetales. Este orden incluye los siguientes géneros aerobios: *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona*, *Tsukamurella*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, y *Dermatophilus*, también anaerobios como *Actinomyces*, *Arachnia* y *Rhotia*. Por lo general, son heterótrofos y utilizan gran variedad de sustancias como fuentes de nitrógeno y carbono, crecen en gelosa con pH neutro o ligeramente alcalino. Dan un olor característico a las aguas y el suelo; tienen actividad en procesos de fertilización, producen antibióticos (*Streptomyces*), se utilizan como fuentes de vitaminas o desintegran diferentes sustancias y alimentos.

Los actinomicetos son poco patógenos, por lo que se consideran oportunistas y agrupan una amplia gama de microorganismos que van desde los simples bacilos difteroides hasta variantes miceliales complejas. Tienen características de bacterias como su pequeño tamaño (menos de 1 micra) (figs. 2-2 y 2-3), núcleos procarióticos con DNA distribuido libremente en la célula y no organizado en el núcleo, presencia de ácido murámico en la pared celular, no contienen quitina ni celulosa y sintetizan lisina a partir de ácido diaminopimélico; llegan a producir micelio que se fragmenta perpendicularmente y fragmentación en elementos cocoides y bacilares. Prácticamente todos son grampositivos y son sensibles a antibióticos antibacterianos mas no a antifúngicos (caps. 24 y 25).

Los actinomicetos se parecen a los hongos por su crecimiento atípico (fig. 2-2), presencia de filamentos y ramificaciones en tejidos o cultivos y producción de enfermedades crónicas. Estos microorganismos producen filamentos finos y delgados de 0.5 a 0.8 micras de diámetro (microsifonados), con ramificaciones dicotómicas; algunos pueden generar micelio aéreo (fig.

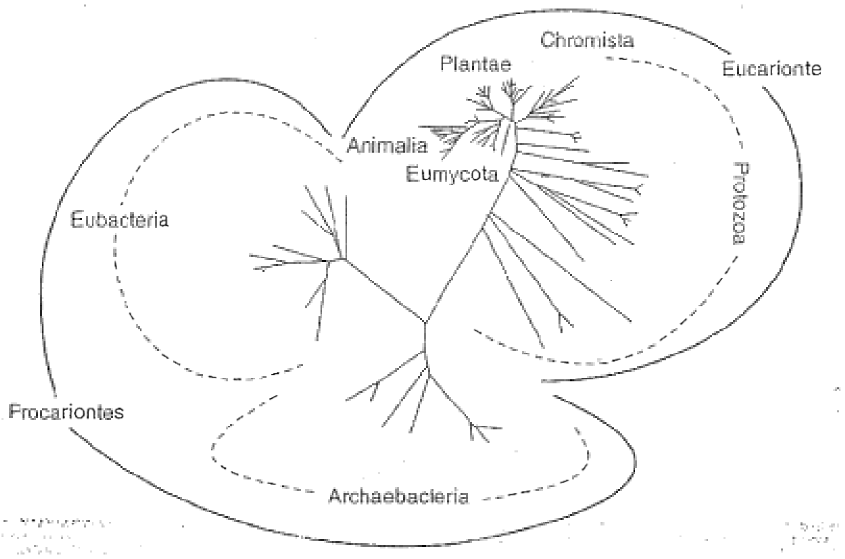

Chromista
Plantae
Eucarionte
Animalia
Eumycota
Eubacteria
Protozoa
Procariontes
Archaebacteria

Fig. 2-1. Los siete reinos actuales.

2-2). En medios sólidos, dan lugar a masas de filamentos y, en medios líquidos, tienden a formar racimos o lóbulos con ramificaciones dendríticas; producen esporas aisladas o en cadenas; pueden tener metabolismo oxidativo (aerobios) y encontrarse en la naturaleza, o fermentativo (anaerobios) y hallarse como parte de la flora endógena en cavidades de seres humanos y otros vertebrados (cuadro 2-1).

Algunos actinomicetos anaerobios tienen interés médico, como *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* (*Arachnia*) y *Rhotia* (fig. 2-4), y entre los aerobios *Nocardia*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, *Corynebacterium* y *Dermatophilus* (figs. 2-5 y 2-6).

Los trastornos que ocasionan comprenden: micetoma, nocardiosis, dermatofitosis o estreptotricosis, neumonía alérgica por actinomicetos termotolerantes, actinomicosis, eritrasma, queratólisis plantar, tricomicosis axilar y eccema epidérmico.

La clasificación y la nomenclatura han cambiado mucho en los últimos años; hay controversias en cuanto a la separación de algunos géneros y especies; por ejemplo, el grupo Micropolysporaceae se encuentra situado entre *Nocardia* y *Actinomyces*; el grupo Frankiaceae, constituido por simbiontes de raíces de leguminosas que fijan nitrógeno atmosférico, presenta micelio fragmentado en bacteroides, pero no se ha cultivado

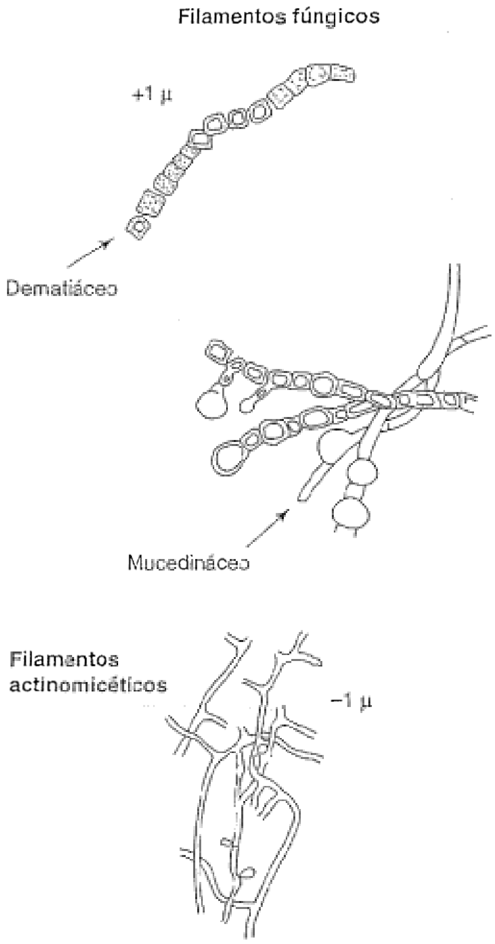

Filamentos fúngicos
+1 μ
Dematiáceo
Mucedináceo
Filamentos actinomicéticos
−1 μ

Fig. 2-2. Talo o micelio de hongos y actinomicetos. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diag Lab Myc Méd. Paris: Maloine, 1979.)

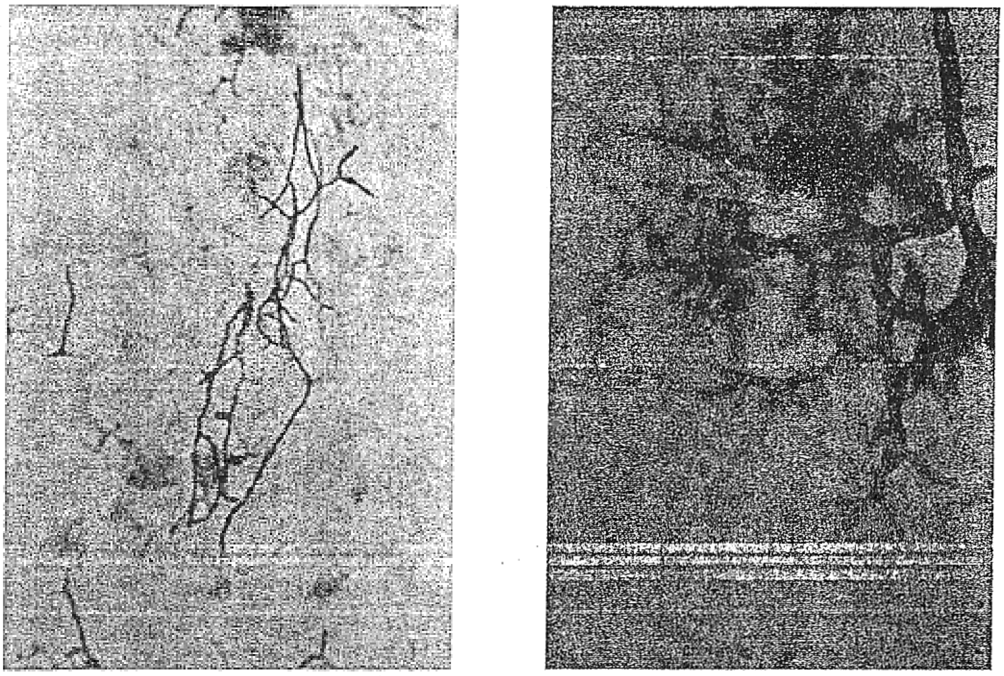


Fig. 2-3. Filamentos actinomicéticos (–1 micra) y fúngicos (+1 micra).

in vitro. Para evitar confusiones, se ha tratado de aplicar una taxonomía numérica.

De interés médico y veterinario se consideran siete familias de aerobios y una de anaerobios. Hay otras tres con 10 géneros que no se mencionan aquí. En el cuadro 2-2 y las figuras 2-4 a 2-6, se muestran las características generales de las familias de importancia médica.

HONGOS

Los hongos constituyen un complejo y fascinante grupo de organismos, tan grande que se calculan más de 70 000 especies, pero se cree que hay más de un millón y medio; viven en los medios más variados y sólo alrededor de 100 son necesariamente patógenos para mamíferos, pero también hay patógenos de vegetales, insectos (entomógenos) o de otros hongos (microparásitos), y unos pocos cientos son hongos oportunistas. En seres humanos, hay micosis como la tiña de pies y las candidosis (candidiasis), que se consideran tan frecuentes como el resfriado común; se desconoce la incidencia verdadera pues estas enfermedades no siempre se notifican.

Los hongos mejor conocidos por todos son los macroscópicos, denominados también setas o champiñones, con tamaño, forma y color de lo más variado.

Los hongos tienen como característica común la ausencia de clorofila, por lo tanto, no pueden realizar la fotosíntesis y deben nutrirse a partir de materias orgánicas ya elaboradas; tienen la habilidad de descomponer organismos muertos o sus productos (saprófitos o saprótrofos) y obtener el nutrimento de otros organismos vivos o huésped (parásitos). Cuando el parásito ocasiona una enfermedad declarada en cualquier individuo expuesto, se llama patógeno. Algunos hongos se asocian a otro organismo para nutrirse mutuamente (simbiosis) como los líquenes, la combinación de hongos y las algas, así como las micorrizas, asociación de hongos y raíces de plantas, que sirven para incrementar la absorción de nutrimentos del suelo.

Los hongos tienen características ecológicas estratégicas que les permiten llenar sus requerimientos nutricionales junto con su ambiente físico, como temperatura, actividad acuosa y aerofilia. Los hongos patógenos son especies zootrópicas que requieren tejido vivo para el crecimiento, al menos durante una parte de su ciclo; en cambio, los hongos oportunistas son necrotróficos o saprotróficos, es decir, utilizan com-

Cuadro 2-1. Familias de actinomicetos

Familias	
Aerobios	*Anaerobios*
Micropolysporaceae	Actinomycetaceae
Micropolyspora	*Actinomyces*
Saccharopolyspora	*Rothia*
Dermatophilaceae	*Propionibacterium*
Dermatophilus	*(Arachnia)*
Frankiaceae	*Oerskovia*
Frenkia	*Bifidobacterium*
Causerina	
Alnus	
Myrica	
Micobacteriaceae	
Nocardia	
Rhodococcus	
Mycobacterium	
Gordona	
Skermania	
Tsukamurella	
Corynebacteriaceae	
Corynebacterium	
Dietzia	
Thermomonosporaceae	
Nocardiopsis	
Thermomonospora	
Saccharomonospora	
Maduromycetaceae	
Actinomadura	
Microbispora	
Microtetraspora	
Streptomycetaceae	
Streptomyces	
Nocardioides	

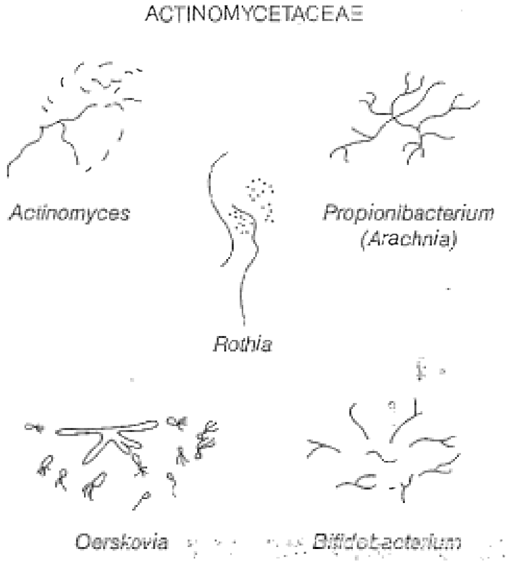


Fig. 2-4. Esquemas de la estructura microscópica de las cinco familias de actinomicetos anaerobios. (Modificado de Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988.)

ponentes orgánicos generados por vertebrados o compuestos orgánicos de invertebrados. Los hongos necrotróficos pueden dividirse en queratinofílicos (utilizan queratina), lipofílicos (usan lípidos), osmofílicos (que viven en ambiente con poca actividad acuosa), simbiontes endógenos (*Candida*), y urofílicos y coprofílicos (*Trichosporon* y *P. boydii*).

Los hongos tienen gran importancia para conservar el equilibrio de la naturaleza, ya que desintegran o reciclan casi todos los restos orgánicos; intervienen en la producción del humus del suelo, muy importante para su fertilidad; a esto se denomina *biodesintegración* y es indispensable en la biosfera, pero también participan de manera indeseable en el biodeterioro; algunos hongos se encuentran disponibles incluso para programas de control biológico.

Por sí mismos, los hongos sirven como alimento o se utilizan en la elaboración de otros: pan, vino, cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) y quesos, como el Roquefort y el Camembert (*Penicillium roquefortii, P. camembertii*); se usan para elaborar salsa de soja (*Rhizopus oligosporum*), fermentar la mandioca o yuca (*Corynebacterium* y *Geotrichum candidum*) y producir tapioca; se utilizan en procesos industriales, como la elaboración de ácido cítrico (*Aspergillus niger*); también sirven para obtener antibióticos, como la penicilina (*Penicillium notatum, P. chrysogenum*), las cefalosporinas (*Cephalosporium*), la griseofulvina (*Penicillium griseofulvum*) y el ácido fusídico (*Fusidium, Mucor*), así como hormonas y enzimas. Por sus usos en la industria, se ha perfeccionado mucho la ingeniería genética, sobre todo en levaduras. Por otra parte, pueden ser una seria amenaza para los cultivos; entre los fitopatógenos, los parásitos fúngicos originan 70% de las enfermedades importantes; pueden destruir maderas, pieles, telas, obras de arte, lubricantes, cocinas, baños o alimentos que consume el ser humano o los animales. En

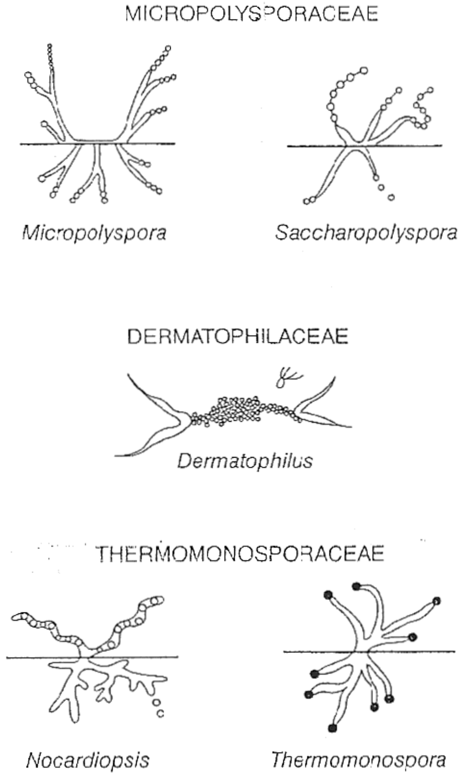

MICROPOLYSPORACEAE
Micropolyspora
Saccharopolyspora
DERMATOPHILACEAE
Dermatophilus
THERMOMONOSPORACEAE
Nocardiopsis
Thermomonospora

Fig. 2-5. Esquemas de la estructura microscópica de actinomicetos aerobios (Micropolysporaceae, Dermatophilaceae y Thermomonosporaceae). (Modificada de Mariat F, Lechevalier H. Actinomycètes aérobies pathogènes. Bacteriologie médicale. I, 1977.)

la ganadería son sensibles de ocasionar grandes pérdidas económicas por enfermedades digestivas, abortos, dermatosis o micosis sistémicas.

En seres humanos, la micopatología es variada. Al envenenamiento producido por la ingestión de un hongo macromiceto (setas tóxicas) se llama **micetismo**, por ejemplo, en los casos de los derivados de *Amanita phalloides* (faloidismo), un hongo alucinógeno que suele consumirse de modo accidental o en ritos religiosos o culturales, y que puede causar desde micetismo gastrointestinal hasta alteraciones cerebrales y la muerte; *Amanita muscaria* (muscardínico), *Lepiota helveola* (parafoloidismo), *Psilocybe mexicana* (neurotóxico o alucinógeno), y *Helvella esculenta* (hemofílico).

Se conocen como micotoxicosis las alteraciones producidas por la ingestión de alimentos que contienen metabolitos o sustancias precursoras de toxinas de hongos, como las aflatoxinas (*Aspergillus*), las fusarinas (*Fusarium*) que se desarrollan sobre maíz, cacahuates (maní) y otros sustratos utilizados como alimento para seres humanos o animales; ésas son sustancias muy activas que inutilizan los alimentos y pueden originar hepatomas en animales de laboratorio y se cree que producen cáncer de hígado en seres humanos; y ergotoxinas (*Claviceps purpurea*, que genera alcaloides similares al ácido lisérgico [LSD] o el cornezuelo del centeno [ergotamina], que se ha utilizado en obstetricia). También pueden ocurrir fenómenos alérgicos de hipersensibilidad en personas normales o atópicas, fundamentalmente asma y rinitis (*Penicillium*, *Aspergillus*).

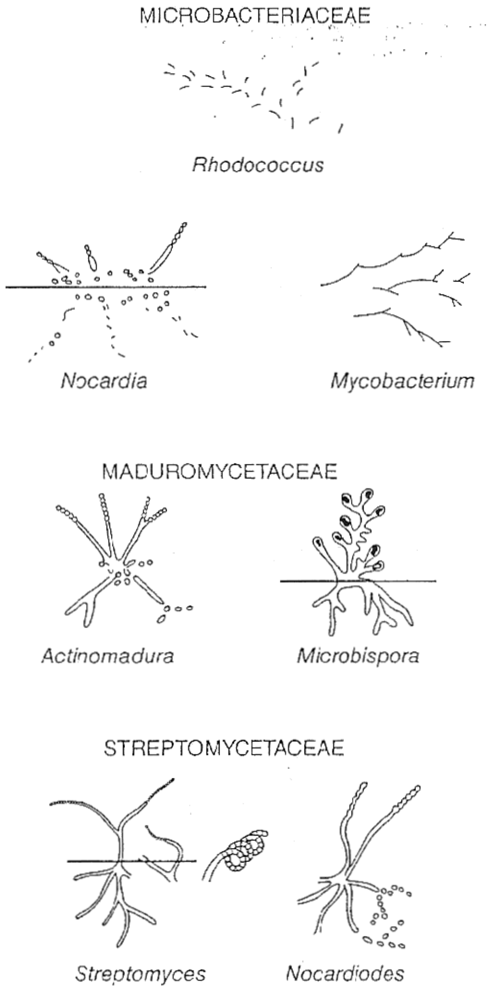

MICROBACTERIACEAE
Rhodococcus
Nocardia
Mycobacterium
MADUROMYCETACEAE
Actinomadura
Microbispora
STREPTOMYCETACEAE
Streptomyces
Nocardiodes

Fig. 2-6. Esquemas de la estructura microscópica de actinomicetos aerobios (Microbacteriaceae, Maduromycetaceae y Streptomyectaceae). (Modificado de Mariat F, Lechevalier H. Actinomycètes aérobies pathogènes. Bacteriologie Médicale. I, 1977).

Cuadro 2-2. Características de algunas familias de actinomicetos de interés médico (véanse figs. 2-3 a 2-5)

Familia	*Constitucion de la pared*	*Gram*	*AAR*	*Catalasa*	*Micelio aéreo*	*Consumo de O_2*	*Características microscópicas*
Actinomycetaceae	Lisina, galactosa ácido aspártico, no tiene ADP	+	–	+ o –	No hay	Anaerobios microaerófilos	Filamentos, elementos cocoides, bacilares y difteroides
Microspolysporaceae	Meso-ADP; no tiene ácido micólico	+	–	+	Abundante	Aerobio	Cadenas cortas de esporas basipétalas que se producen por encima y debajo del medio
Dermatophilaceae	Meso-ADP, madurosa, fucosa, xilosa	+	+	+	No hay	Aerobio	Filamentos con tabiques murales; división longitudinal y transversal, esporas encapsuladas móviles
Nocardiaceae	Meso-ADP, ácidos nocardiomicólicos, arabinosa, galactosa	+	–		Presente; se fragmenta en unidades artrosporadas	Aerobio	Micelio fragmentado o cocoide y difteroide
Thermomonosporaceae	Meso ADP; sin madurosa	+	–		Presente	Aerobio	Micelio fragmentado; esporas en pares, cadenas cortas o en zig zag
Maduromycetaceae	Meso-ADP	+			Presente	Aerobio	Micelio ramificado; esporas en cadenas cortas; fragmentación cocoide
Streptomycetaceae	LL-ADP	+			Presente	Aerobio	Micelio ramificado casi nunca fragmentado; esporas en cadenas; hifas espirales

ADP = ácido diaminopimélico; Meso-ADP = ácido mesodiaminopimélico; LL-ADP = ácido LL-diaminopimélico; + = positivo; – = negativo.

MICOSIS

Las infecciones causadas por hongos microscópicos se llaman micosis y toman su nombre de la parte del organismo que invaden (onicomicosis) o del hongo que las causa (coccidioidomicosis). Los agentes de las micosis son alrededor de 100 y pueden ser de origen endógeno o exógeno.

Los hongos endógenos se encuentran en mucosas o tegumentos de individuos sanos y, sólo en estados especiales del huésped (inmunosupresión, diabetes, antibioticoterapia), se convierten en patógenos, por ejemplo, *Candida*. Los hongos exógenos viven fuera del ser humano o los animales; algunos son parásitos obligatorios (dermatófitos) y otros son saprobios (*Aspergillus*, *Mucor*) y excepcionalmente se convierten en patógenos. Éstos, junto con algunas levaduras, constituyen el grupo de los oportunistas o patógenos facultativos. La mayoría de los hongos exógenos penetra por vía aérea o cutánea. Algunos son cosmopolitas y otros están delimitados a zonas endémicas (*Histoplasma*, *Coccidioides immitis*).

Hay cierta afinidad de los hongos por los tejidos o los órganos, por ejemplo, los dermatófitos por la queratina; *Cryptococcus neoformans* por tejido nervioso, e *Histoplasma* por sistema reticuloendotelial.

Las personas sanas tienen inmunidad natural a las infecciones micóticas. Esta resistencia es inespecífica y depende de factores genéticos, hormonales, nutricionales, así como de la edad y el género; los cilios nasales, la piel y las mucosas también son barreras mecánicas, así como las secreciones, como el sebo y el sudor que tienen actividad fungicida. Los microorganismos que penetran estas barreras desencadenan una respuesta inflamatoria y la fagocitosis. Los hongos actúan como antígenos y estimulan la producción de anticuerpos, células T y citocinas; favorecen la permeabilidad capilar, y tienen efecto citotóxico. Como no hay correlación entre anticuerpos y grado de protección, se cree que esta última depende de la inmunidad celular.

Debido a la presencia de estos hongos, las reacciones inmunitarias quizá contribuyan a la patología de las infecciones en el sitio de la invasión, como es la formación de granulomas o, a distancia, al causar reacciones como el eritema nudoso o la urticaria. Los factores de virulencia más importantes son: termotolerancia, crecimiento sumergido, resistencia a fagocitosis, mimetismo molecular, excreción de enzimas, papel de metales (hierro [Fe], calcio [Ca]), y adhesión. También hay reacciones alérgicas por inhalación de las esporas y se ha estimado que hasta 4 a 15% de enfermedades respiratorias alérgicas, como el asma, es por hongos.

Cuadro 2-3. Órganos afectados en micosis superficiales

Piel
Ojos
Senos
Bucofaringe
Oído externo
Vagina

Según su localización, las micosis se clasifican en cuatro grandes grupos: superficiales, subcutáneas, sistémicas y por oportunistas. Las micosis subcutáneas y sistémicas también son sensibles de agruparse en las micosis profundas.

En general, las micosis superficiales se generan por contacto directo con el hongo o con una persona o animal infectado, afectan piel, anexos y mucosas, por ejemplo, tiñas y candidosis (candidiasis) (cuadro 2-3). Se considera dermatomicosis cualquier infección cutánea fúngica, y no exclusivamente las dermatofitosis.

Por lo general, las micosis subcutáneas se adquieren del ambiente y el hongo penetra por un traumatismo, por ejemplo, en la esporotricosis, el micetoma y la cromoblastomicosis (cuadro 2-4).

En las micosis sistémicas, las esporas del hongo penetran por inhalación (coccidioidomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis), después ocurre colonización y, en la mayoría de personas de áreas endémicas,

Cuadro 2-4. Micosis subcutáneas

Blastomicosis subcutánea
Cromoblastomicosis
Esporotricosis
Entomoftoromicosis (basidiobolomicosis y conidiobolomicosis)
Eumicetoma (de granos blancos y negros)
Hialohifomicosis subcutánea
Feohifomicosis (quiste micótico)
Lobomicosis
Rinosporidiosis
Otras: aspergilosis

Cuadro 2-5. Micosis sistémicas

- Blastomicosis
- Paracoccidioidomicosis
- Coccidioidomicosis
- Adiapiromicosis
- Histoplasmosis
- Peniciliosis
- Aspergilosis
- Criptococosis
- Candidosis (candidiasis)
- Geotricosis
- Tricospornosis (infección diseminada)
- Feohifomicosis y hialohifomicosis sistémica
- Seudoallescheriasis

hay una infección pulmonar asintomática; en un porcentaje pequeño se produce micosis pulmonar primaria (neumonía aguda) que se acompaña de síntomas generales (fig. 2-7). En ambos casos, hay curación u ocurre evolución a una enfermedad pulmonar crónica; es infrecuente la diseminación a cualquier otro órgano o sistema, en especial hígado y bazo (cuadro 2-5) o la reactivación endógena. La inoculación cutánea primaria es excepcional, se presenta como una lesión granulomatosa local acompañada de adenopatía.

Las micosis sistémicas pueden afectar piel o mucosas, y las superficiales, extenderse a órganos profundos. Se deben considerar solamente si se altera más de un órgano profundo y sólido. En general las micosis son de evolución subaguda o crónica, pueden durar años o ser letales; como los hongos liberan pocas toxinas, no suele haber fiebre ni modificaciones sanguíneas. Se denomina **fungemia** la demostración del hongo en el torrente circulatorio. La **sepsis fúngica** implica persistencia o proliferación del hongo en sangre, una circunstancia difícil de demostrar en la práctica. **Sepsis fúngica** se refiere a un estado del hongo o sus productos en sangre, y ocurre en ausencia de cultivo positivo; describe una situación clínica encontrada con frecuencia pero no rigurosamente probada.

Las micosis por oportunistas son causadas por hongos saprobios que se transforman en patógenos en diferentes situaciones del huésped.

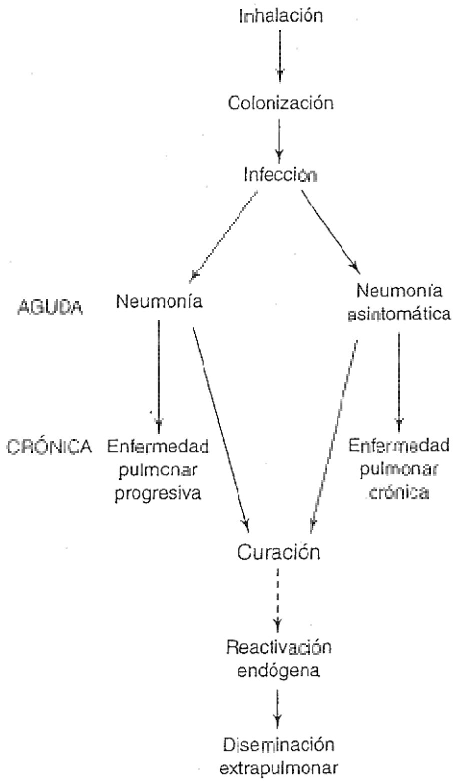


Fig. 2-7. Esquema que muestra la fisiopatogenia de una micosis sistémica. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

Bibliografía

Bonifaz A. Micología médica básica. México: Méndez-Cervantes, 2000:471-5

Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. Técnicas de diagnóstico en micología cutánea. Piel 1988;3:44-9.

Deacon JW. Introducción a la micología moderna. México: Noriega-Limusa, 1988.

Evans GGV, Gentles, JC. Essentials of medical mycology. London. Churchill-Livingstone, 1985.

Hoog de GS, Guarro J. Atlas of Clinical Fungi. The Netherlands Spain: Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili 1995:1-16,79-86.

Kendrick B. Kingdom, classification and biodiversity. En: The fifth Kingdom. http://www.mycolog.com/CHAP1.htm. 2007

López-Martínez R, Méndez-Tovar U, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México: Trillas, 2004:25-30.

Mariat F, Lechevalier H. Actinomycetes aérobies pathogènes, Bacreriologie Medicale. I 1977;1:566A-566ZA.

Midgley G, Clayton IM, Hay RJ. Diagnosis in color Medical Mycology. Chicago: Mosby, 1997.

Serrano JA, Sandoval AH. Identificación y diagnóstico de actinomicetales patógenos. 1ª ed. Mérida: Universidad de los Andes, 2005.

3

Hongos

CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES

Las características fundamentales de los hongos (cuadro 3-1) son:

- Todos son heterótrofos (quimioorganótrofos) por lo que tienen que alimentarse de materia orgánica preformada que utilizan como fuente de energía y de carbono.
- Son eucariontes, es decir, presentan un núcleo diferenciado con membrana bien organizada.
- Tienen una pared celular formada por polisacáridos, polipéptidos y quitina; esta pared es rígida, por lo que no pueden fagocitar alimentos sino que absorben nutrimentos simples y solubles que obtienen al desintegrar polímeros mediante enzimas extracelulares llamadas despolimerasas.

Cuadro 3-1. Características fundamentales de los hongos

Heterótrofos
Eucariontes
Pared de quitina
Absorben nutrimentos
Presentan talo o micelio

- La estructura fúngica consta de un complejo llamado talo o micelio (fig. 3-1), que a su vez está constituido por múltiples filamentos o hifas (hifomicetos o mohos) o, menos a menudo, por estructuras unicelulares o levaduras (blastomicetos); estas últimas se reproducen por gemación (*Saccharomyces*

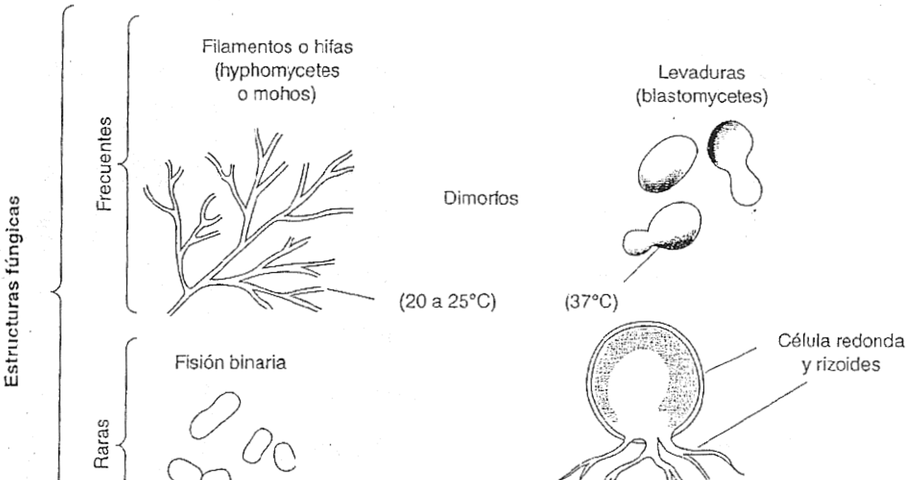

Estructuras fúngicas
Frecuentes
Filamentos o hifas (hyphomycetes o mohos)
Dimorfos
(20 a 25°C)
(37°C)
Levaduras (blastomycetes)
Raras
Fisión binaria
Célula redonda y rizoides

Fig. 3-1. Estructura del talo o micelio de mohos y levaduras y en la parte inferior dos formas poco frecuentes. (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. Noriega-Limusa: 1988.)

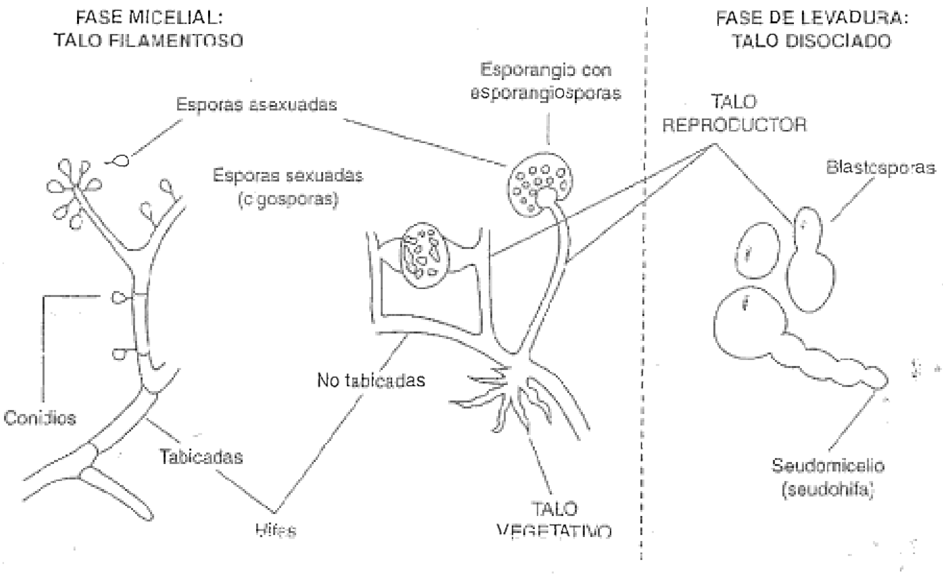

FASE MICELIAL:
TALO FILAMENTOSO
FASE DE LEVADURA:
TALO DISOCIADO
Esporangio con esporangiosporas
Esporas asexuadas
TALO REPRODUCTOR
Blastosporas
Esporas sexuadas (cigosporas)
Conidios
No tabicadas
Tabicadas
Hifas
TALO VEGETATIVO
Seudomicelio (seudohifa)

Fig. 3-2. Fase micelial y de levadura con talo reproductor y vegetativo.

cerevisiae) y casi nunca por fisión binaria (*Schizosacharomyces pombe*); también son una excepción los Chytridiomycetes (citridiomicetos), formados por células redondas grandes con rizoides, y los mohos mucilaginosos, que carecen de pared celular y pueden alimentarse por fagocitosis (fig. 3-1).

TALO O MICELIO

Está constituido por dos partes: a) talo vegetativo que asegura el desarrollo, la nutrición, la fijación y la edificación de la parte reproductora, y b) talo reproductor, donde se forman los órganos de reproducción. Puede estar representado por hifas, levaduras o seudohifas (blastosporas que no se separan) (fig. 3-2) (figs. 20-17 y 20-19, cap. 20).

Si el talo está disociado, se producen colonias de levaduras de crecimiento rápido, consistencia cremosa y que se resiembran como las bacterias en puntos o estrías (fig. 3-3). Si el talo es filamentoso, da lugar a colonias de mohos de crecimiento centrífugo (figs. 3-4 y 3-5), con filamentos aéreos entremezclados, más o menos largos, o agrupados de manera compacta, con superficie glabra recubierta de vello fino (fig. 6-25, cap. 6); el crecimiento es lento salvo en los hongos oportunistas (figs. 3-3 y 22-5, cap. 22).

Los hongos que tienen una fase parasitaria levaduriforme y una saprofítica micelial, y que en respuesta a cambios ambientales pasan de esta fase a 20 a 25°C a la fase de levadura a 37°C o viceversa, se llaman **dimorfos** (fig. 3-1). Algunos hongos producen levaduras y filamentos, y

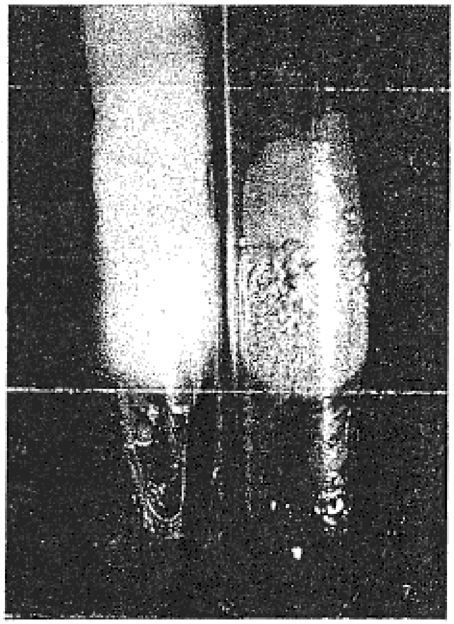


Fig. 3-3. Aspecto macroscópico de un moho y de una levadura.

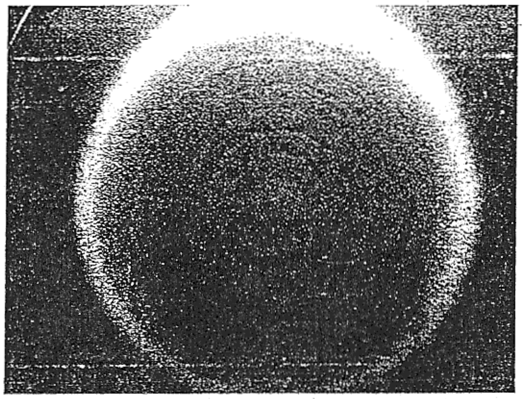


Fig. 3-4. Crecimiento centrífugo de un hongo (*Penicillium* sp).

ambas formas pueden existir juntas y no necesariamente determinadas por la temperatura. Estos hongos son sensibles de considerarse polimorfos (*Candida*). Se conocen como hongos *bifásicos* aquéllos con una fase filamentosa y otra no necesariamente levaduriforme, como la esférula (*Coccidioides immitis*).

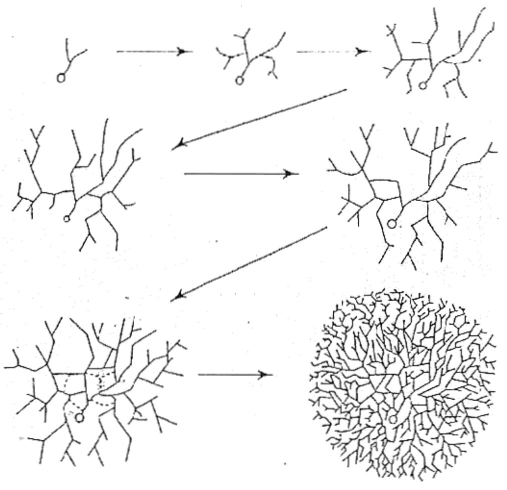


Fig. 3-5. Esquema de la formación de la colonia. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

Modificaciones del talo

Los hongos presentan variaciones, en su forma y constitución, importantes para diferenciarlos: dilataciones o vesículas; órganos de resistencia o clamidosporas (figs. 20-17, 20-19, cap. 20); órganos de fijación como rizoides y *appressorium* (fig. 22-6, cap. 22); hifas en espiral o tirabuzón (fig. 3-6); órganos nodulares formados por hifas torcidas en forma de nudo; hifas en raqueta, con un ensanchamiento en un extremo; candelabros fávicos (hifas en cuerno o asta) que están dados por varias ramificaciones al final de una hifa (fig. 6-31, cap. 6); hifas pectinadas o en forma de peine; hifas peridiales, que son ensanchadas y multiseptadas con terminación en espiral (fig. 3-6) y acumulación de muchas hifas (esclerocio

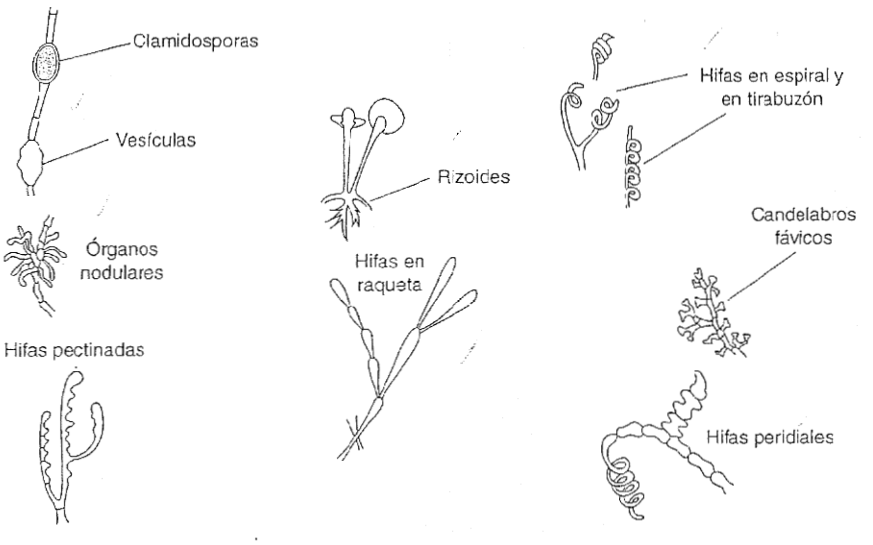

Clamidosporas
Vesículas
Órganos nodulares
Hifas pectinadas
Rizoides
Hifas en raqueta
Hifas en espiral y en tirabuzón
Candelabros fávicos
Hifas peridiales

Fig. 3-6. Modificaciones microscópicas del talo. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

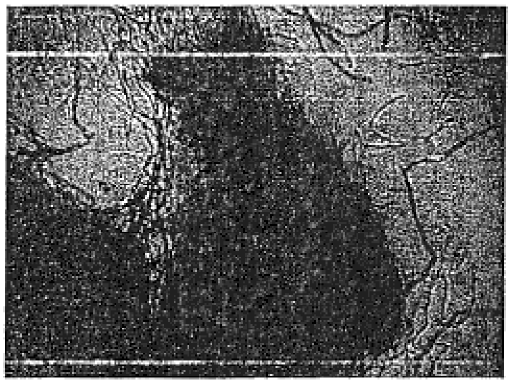


Fig. 3-7. *Madurilla mycetomatis*, presencia de esclerocios (10×).

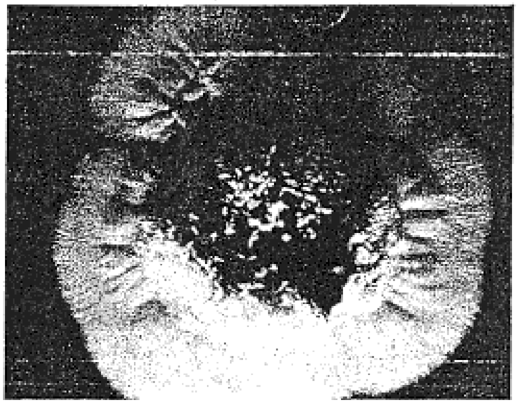


Fig. 3-8. *Sporothrix schenckii*, asociaciones en coremios.

o esclerote), cuyo objetivo es almacenar sustancias de reserva (fig. 3-7).

Otras agregaciones miceliales son los coremios (fig. 3-8) y sinemas (con órganos de fructificación y sin ellos, respectivamente) o estromas redondeados fértiles y asexuados, como los picnidios (figs. 3-9 y 3-10), o sexuados como el apotecio (aspecto de copa), peritecio (figs. 3-11 y 3-12) y cleistotecio (fig. 3-13) (con ostiolo y sin él, respectivamente) (fig. 3-14). Hay la tendencia actual a llamar todas las agregaciones micelianas con el término ascomata.

ESTRUCTURA

La hifa (fig. 3-15) es un tubo de longitud variable formado por una pared celular rígida, en el que fluye protoplasma. El diámetro varía de 1 a 30 micras; termina en punta, misma que constituye la zona de extensión y representa la región de crecimiento.

Los hongos superiores muestran tabiques transversales que se denominan "septos" y forman el micelio tabicado (fig. 3-2); tienen poros que permiten el paso del citoplasma y el núcleo,

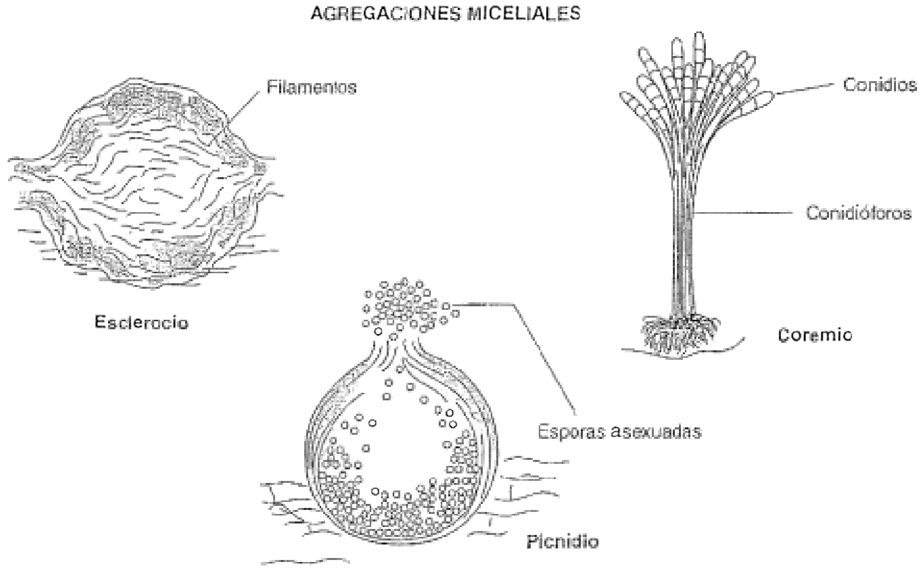


Fig. 3-9. Esquema de la estructura microscópica del esclerocio o esclerote el coremio y el picnidio. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

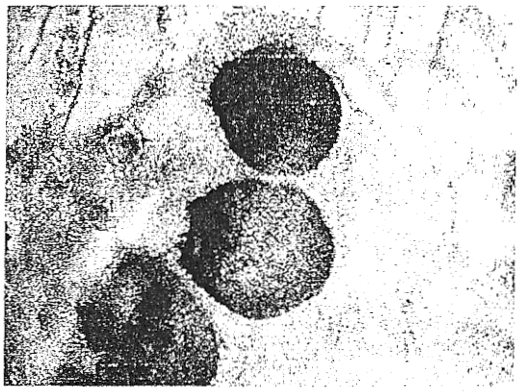


Fig. 3-10. *Phoma* sp., presencia de picnidios.

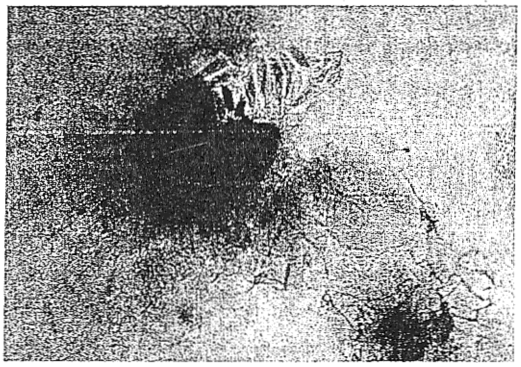


Fig. 3-11. *L. senegalensis*, presencia de peritecios (10×).

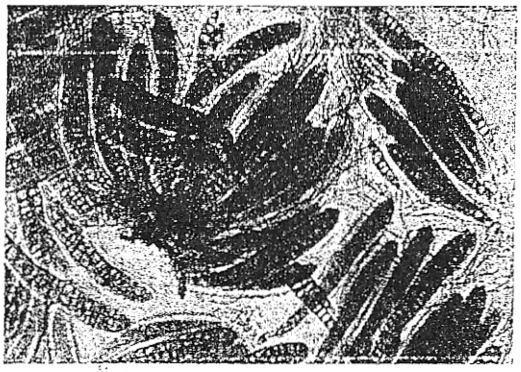


Fig. 3-12. *L. senegalensis*, ascas y ascosporas (25×).

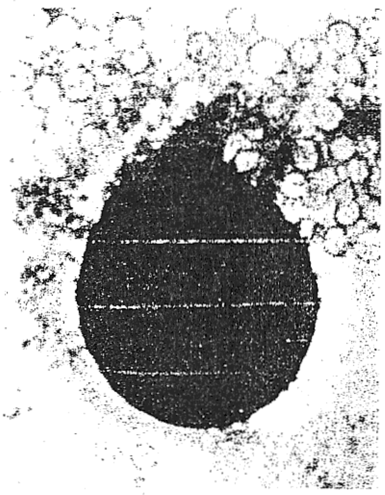


Fig. 3-13. *A. nidulans*, presencia de cleistotecios (25×).

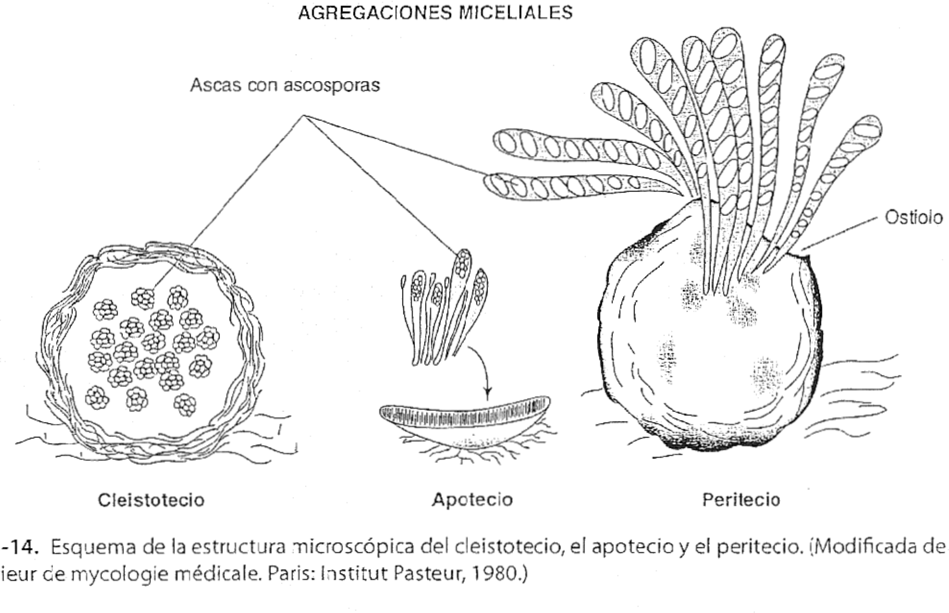

AGREGACIONES MICELIALES
Ascas con ascosporas
Ostiolo
Cleistotecio
Apotecio
Peritecio

Fig. 3-14. Esquema de la estructura microscópica del cleistotecio, el apotecio y el peritecio. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

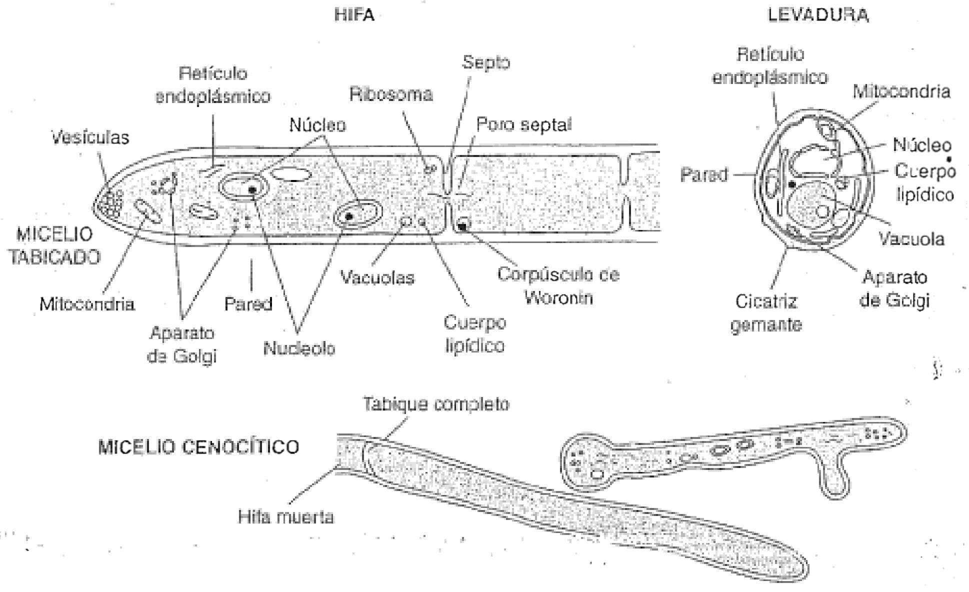

HIFA
Retículo endoplásmico
Septo
Ribosoma
Vesículas
Núcleo
Poro septal
MICELIO TABICADO
Mitocondria
Aparato de Golgi
Pared
Nucleolo
Vacuolas
Cuerpo lipídico
Corpúsculo de Woronin
LEVADURA
Retículo endoplásmico
Mitocondria
Núcleo
Cuerpo lipídico
Pared
Vacuola
Aparato de Golgi
Cicatriz gemante
MICELIO CENOCÍTICO
Tabique completo
Hifa muerta

Fig. 3-15. Esquema ultraestructural de los hongos. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

de ahí que las hifas no consten de células sino de compartimientos (fig. 3-15). Los hongos inferiores que tienen un micelio continuo o cenocítico, carecen de tabiques (aseptados) (fig. 3-2), o muestran muy pocos y sólo se presentan para aislar las partes viejas o las reproductoras (fig. 3-15).

Los núcleos tienen membrana doble y nucleolo; los organelos citoplásmicos incluyen mitocondrias, retículo endoplásmico, vacuolas, ribosomas 80S (las bacterias tienen 70S) y aparato de Golgi relacionado con la producción de vesículas secretoras, cuerpos lipídicos, inclusiones cristalinas (ergosterol) y microcuerpos; también puede haber hileras de microtúbulos y glucógeno.

Cada tabique se encuentra relacionado con un corpúsculo de Woronin, que al parecer actúa como obturador de los poros para aislar los compartimientos cuando éstos envejecen o se diferencian (fig. 3-15). Es posible que el citoplasma y la pared se desintegren por autólisis y que se desarrolle una pared secundaria bastante gruesa; ello da lugar a células de resistencia o clamidosporas que sobreviven a situaciones adversas y permanecen en estado de latencia (figs. 20-17 y 20-19, cap. 20).

Las hifas tienen habilidad para anastomosarse en los puntos de contacto, principalmente en hongos superiores, y de esta manera pueden intercambiar citoplasma y núcleos. Las ramificaciones son sucesivas, lo cual da a la colonia una forma circular que recuerda una tiña del cuerpo (fig. 3-5).

En los hongos mucedináceos, las hifas son incoloras o hialinas, y en los negros o dematiáceos, de color oscuro por la presencia de pigmentos de tipo melanina (fig. 2-1, cap. 2) (fig. 3-16). Estos pigmentos son complejos que confieren tolerancia contra estrés ambiental y contra oxidantes antimicrobianos que se producen durante la defensa del huésped.

Las paredes fúngicas están formadas por diferentes capas: polisacáridos, como glucanos (polímeros de glucosa), mananos (polímeros de manosa) y polímeros de glucosamina; proteínas (algunas de las cuales son permeasas); lípidos (el ergosterol es un esterol esencial); componentes fibrilares, como la quitina, y casi nunca, celulosa.

En el ápice de las hifas, hay vesículas que forman un complejo interno de membrana y contienen enzimas que sintetizan y desintegran la pared; también hay partículas denominadas **quitosomas**, cuya función no se conoce en definitiva.

NECESIDADES FISIOLÓGICAS

Los hongos deben encontrar en los medios de cultivo lo necesario para su crecimiento y desarrollo: *a)* materias nitrogenadas como peptona;

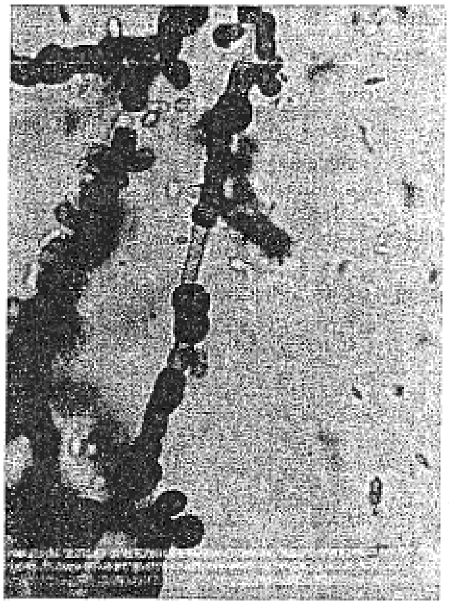


Fig. 3-16. *Aureobasidium* sp., hifas y clamidosporas oscuras (40×).

b) azúcares como glucosa o maltosa, que son indispensables; *c*) un soporte sólido, como la gelosa, que permite a los hongos filamentosos desarrollar micelio aéreo con órganos de fructificación, y *d*) un pH ácido, ya que es más conveniente (5 a 6.5). El medio glucosado o maltosado de Sabouraud reúne estas características.

Para obtener la esporulación sexuada o asexuada es preferible utilizar medios naturales gelosados como patata-zanahoria o extracto de malta.

Muchos hongos necesitan vitaminas; éstas se encuentran en las impurezas de la peptona y del azúcar; en ocasiones, conviene utilizar medios enriquecidos con vitaminas específicas.

La forma de levadura de los hongos filamentosos se obtiene en medios con sangre o huevo. La temperatura ambiente de 20 a 30°C permite el desarrollo de casi todos los hongos, en especial los parásitos superficiales; para los parásitos de mucosas y órganos profundos conviene más que sea de 30 a 37°C. Los hongos termófilos resisten hasta 55°C y muchos se conservan viables a temperaturas de congelación (psicrófilos). La mayoría necesita oxígeno y humedad relativa para vivir.

La fermentación de azúcares es una característica de importancia para diferenciar las levaduras; también es conveniente el método de utilización de azúcares y materias nitrogenadas en anaerobiosis. Esto también puede usarse en algunos hongos filamentosos.

REPRODUCCIÓN

Para conservar su habilidad de adaptación, los hongos deben reproducirse fácilmente. Las hifas se desarrollan a partir de una espora por emisión de un tubo germinativo; la forma más simple ocurre por crecimiento apical de las hifas; no hay crecimiento intercalar, pero las células no terminales pueden emitir ramificaciones (fig. 3-17).

La reproducción se realiza por medio de esporas y puede ser sexuada (teleomorfa) o asexuada (anamorfa). Los hongos que presentan ambas formas se llaman **holomorfos**. La reproducción sexuada o perfecta se produce por la unión de dos núcleos, en tanto que la asexuada o imperfecta (hongos mitospóricos), se da a partir de un micelio aéreo o reproductor, sin fusión de los núcleos. Las esporas o elementos celulares que sirven a la dispersión se denominan **propágulos**.

Por un fenómeno de pleomorfismo, el hongo sufre una mutación irreversible, pierde sus órganos de reproducción y se transforma en un hongo velloso de micelio estéril (*Mycellia sterilia*) (fig. 2-1, cap. 2) (fig. 3-2).

Reproducción sexuada

Consta de una serie de fenómenos como: producción de órganos sexuados y gametos; fusión

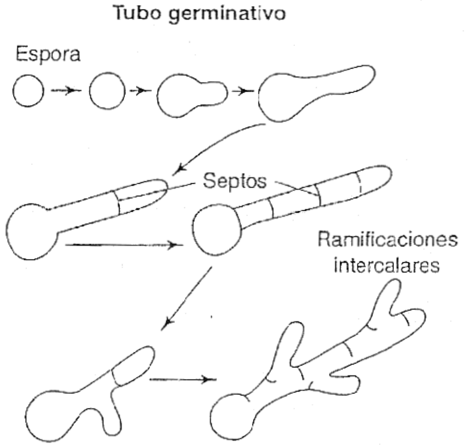


Fig. 3-17. Esquema del crecimiento apical. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

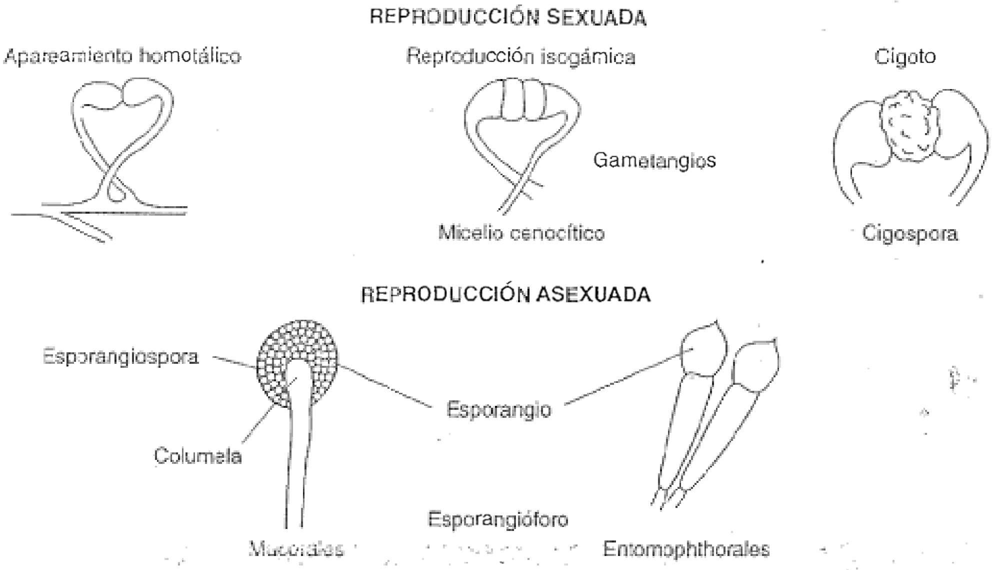

REPRODUCCIÓN SEXUADA
Apareamiento homotálico
Reproducción isogámica
Cigoto
Gametangios
Micelio cenocítico
Cigospora
REPRODUCCIÓN ASEXUADA
Esporangiospora
Columela
Esporangio
Esporangióforo
Mucorales
Entomophthorales

Fig. 3-18. Esquema de la reproducción sexuada y asexuada en zigomicotina. (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. México: Noriega-Limusa, 1988.)

de protoplasma de éstos (plasmogamia) y fusión nuclear (cariogamia); meiosis en hongos haploides; aparición de factores genéticos, así como desarrollo de cuerpos fructíferos y esporas sexuadas.

En ocasiones, la plasmogamia se acompaña de formación de hifas protectoras alrededor del huevo y evoluciona de manera diferente según se trate de hongos inferiores o superiores. En los superiores (ascomicetos o basidiomicetos), la fusión nuclear da lugar a células binucleadas o dicariones, y en los inferiores (zigomicetos) se observan heterocariones, o sea, núcleos genéticamente distintos.

El apareamiento puede ser del talo proveniente de una sola espora y se llama **homotálico**; si los gametos son iguales, la reproducción es isogámica, el elemento de la fusión se denomina cigoto, y la espora, cigospora (fig. 3-18); ésta es la reproducción sexuada en la zigomicotina (figs. 22-1 y 22-2, cap. 22).

La unión que ocurre entre talos diferentes de una misma especie (oogonio y anteridio) se llama **heterotálica**; la reproducción, *heterogámica*; el resultado de la fusión, **oosfera**, y la espora, **oospora** (fig. 3-19). Es la reproducción sexuada en la mastigomicotina. Cuando es imposible identificar con precisión los gametos masculino y femenino, se llaman positivo (+) y negativo (–), que equivalen a donador y receptor, respectivamente. En el proceso sexual se pueden producir precursores y hormonas sexuales, como sirenina, anteridiol y ácidos trispóricos. La sirenina, por ejemplo, se genera en los gametos femeninos y atrae los gametos masculinos por quimiotaxis; el anteridiol, también femenino, inicia el desarrollo de anteridios y su absorción hace que las ramas masculinas originen oogoniol, el cual estimula la producción de oogonios.

En ascomicotina, la reproducción sexuada ocurre por fusión entre hifas vegetativas, o una espora masculina (espermacio) y una hifa receptora femenina (tricogino) dependiente del

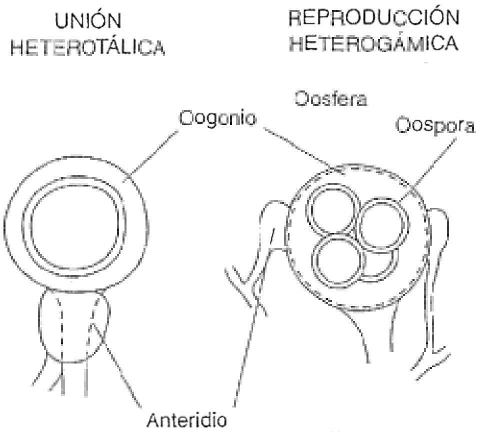

UNIÓN HETEROTÁLICA
REPRODUCCIÓN HETEROGÁMICA
Oosfera
Oogonio
Oospora
Anteridio

Fig. 3-19. Esquema de la reproducción sexuada en mastigomicotina (*Oomycetes*). (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. México: Noriega-Limusa, 1988.)

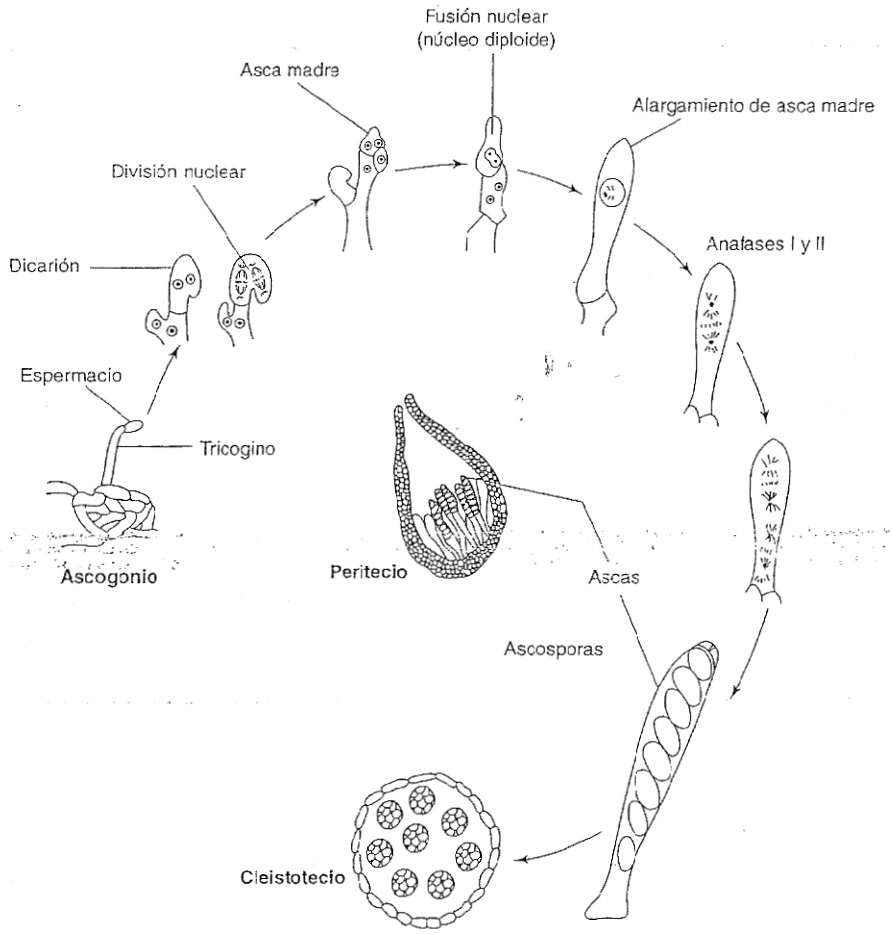

Fusión nuclear
(núcleo diploide)
Asca madre
Alargamiento de asca madre
División nuclear
Dicarión
Anafases I y II
Espermacio
Tricogino
Ascogonio
Peritecio
Ascas
Ascosporas
Cleistotecio

Fig. 3-20. Esquema de la reproducción sexuada en ascomicotina. (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. México: Noriega-Limusa, 1988.)

ascogonio u órgano sexual femenino. La hifa ascógena contiene dos núcleos (dicarión), los cuales se dividen, un par se va al ápex o vértice, las paredes se reacomodan y se forma la asca madre; hay fusión nuclear y surge un núcleo diploide. La asca madre se alarga y pasa por anafases I y II; entonces se delimitan las ascosporas, las cuales quedan finalmente contenidas en sacos o astas que se encuentran dentro de estructuras filamentosas redondeadas (peritecios y cleistotecios) (fig. 3-20) (figs. 3-11 a 3-13).

En basidiomicotina, la reproducción se realiza por fusión de dos hifas vegetativas monocariotas (un núcleo), las paredes se disuelven y los núcleos se aparean (dicarión). Después se forma un cuerpo fructífero (una seta), donde se desarrollan los basidios; aquí los núcleos se fusionan, hay meiosis y los núcleos resultantes haploides emigran hacia las basidiosporas (fig. 3-21).

La parasexualidad es un sistema genético alterno que puede sustituir la reproducción sexuada en hongos imperfectos; se desconoce por qué siguen este proceso menos eficaz.

Reproducción asexuada

La reproducción mitospórica (antes imperfecta) es la mejor conocida y, por lo general, sirve para identificar al hongo; suele llevarse a cabo por medio de esporas generadas por una célula especializada o conidiógena, las cuales son externas y se llaman conidios, y sólo en los zigomicotas son internas y se llaman endosporas o esporangiosporas (fig. 3-22).

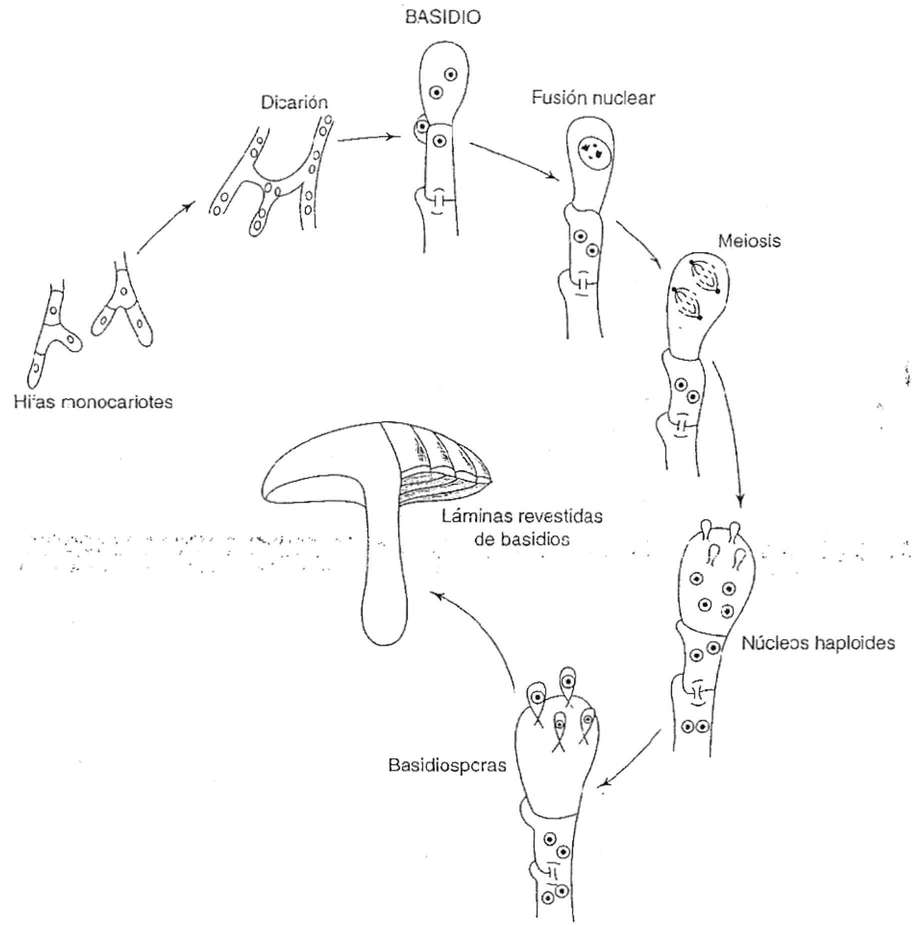

BASIDIO
Dicarión
Fusión nuclear
Meiosis
Hifas monocariotes
Láminas revestidas de basidios
Núcleos haploides
Basidiosporas

Fig. 3-21. Esquema de la reproducción sexuada en basidiomicotina. (Modificada de Deacon JW. Introducción a la micología médica. México: Noriega-Limusa, 1988.)

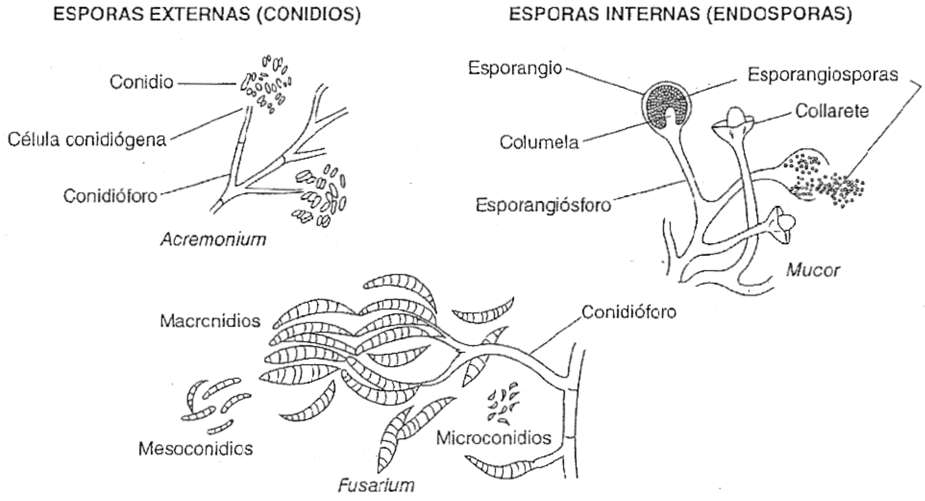

ESPORAS EXTERNAS (CONIDIOS)
ESPORAS INTERNAS (ENDOSPORAS)
Conidio
Célula conidiógena
Conidióforo
Acremonium
Esporangio
Esporangiosporas
Collarete
Columela
Esporangióforo
Mucor
Macroconidios
Conidióforo
Mesoconidios
Microconidios
Fusarium

Fig. 3-22. Esquema de las esporas externas e internas y sus células productoras. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

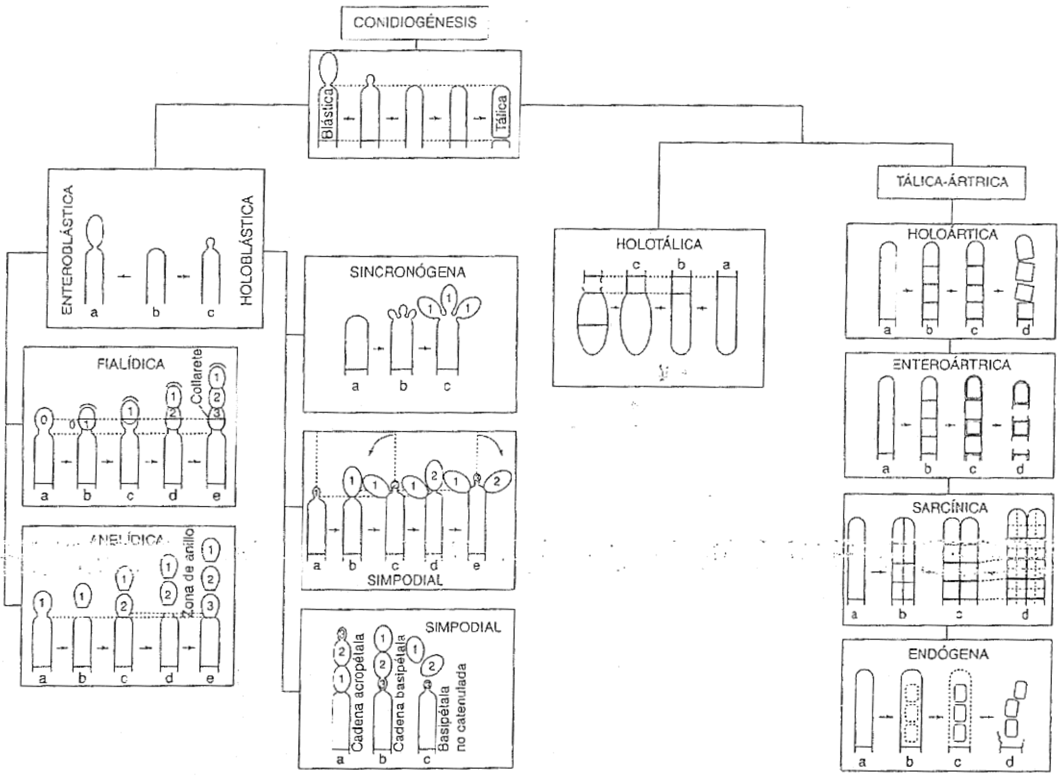

CONIDIOGÉNESIS
Blástica
Tálica
ENTEROBLÁSTICA
HOLOBLÁSTICA
a
b
c
FIALÍDICA
Collarete
a
b
c
d
e
ANELÍDICA
Zona de anillo
a
b
c
d
e
SINCRONÓGENA
a
b
c
a
b
c
d
e
SIMPODIAL
SIMPODIAL
Cadena acropétala
Cadena basipétala
Basipétala no catenulada
a
b
c
HOLOTÁLICA
c
b
a
TÁLICA-ÁRTRICA
HOLOÁRTRICA
a
b
c
d
ENTEROÁRTRICA
a
b
c
d
SARCÍNICA
a
b
c
d
ENDÓGENA
a
b
c
d

Fig. 3-23. Criterios de conidiogénesis y representación esquemática de mecanismos de formación de conidios. (Modificada de De Hoag GS, Guarro J. Atlas of clinical fungi. The Netherlands Spain: Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili, 1995.)

Endosporas

Son esporas internas que caracterizan a los hongos inferiores. Se dividen en esporas móviles o zoosporas que no se observan en hongos patógenos para seres humanos, y en esporas inmóviles o esporangiosporas, contenidas en una vesícula o esporangio (fig. 22-8, cap. 22). Este último, a su vez, se encuentra sostenido por un filamento portador o esporangióforo, que tiene un tabique de forma especial o columela. Dichas esporas se liberan por rotura de la vesícula; los fragmentos de esta última que permanecen unidos a la columela constituyen el collarete (fig. 3-22).

Conidiogénesis

Por este mecanismo se producen los conidios, que son las formas de reproducción asexuada características de los hifomicetos. Los criterios de conidiogénesis más relevantes para la identificación de los hongos de importancia médica, así como las ilustraciones de sus mecanismos de formación se presentan en la figura 3-23. Las células que dan lugar a los conidios se llaman conidiógenas; a menudo, se observa una estructura diferenciada que sostiene una o más células conidiógenas y se llama **conidióforo**.

Este aparato conidial de complejidad variable puede ser muy simple desde el punto de vista morfológico; por ejemplo, en *Sporothrix* los conidios se originan en hifas vegetativas (fig. 3-24) o pueden ser portados por hifas especiales o conidióforos y constituyen un aparato conidial completo que consta de conidio, célula conidiógena y conidióforo (fig. 3-22). Los conidios pueden estar ligados a asociaciones micelianas, como los coremios (figs. 3-8 y 3-9); los esporodoquios, conidios que se unen al micelio a través de un estroma basilar, como en *Fusarium* (fig. 3-25), o los acérvulos, conidios que se unen directamente sin necesidad de un estroma bacilar, por ejemplo *Cylindrosporium* (fig. 3-26).

Hay dos modelos básicos de conidiogénesis (fig. 3-23): tálico y blástico. En este último, hay un pequeño brote en la célula conidiógena que da lugar al conidio. En el tálico, toda la célula conidiógena se convierte en uno o más conidios (fig. 3-23).

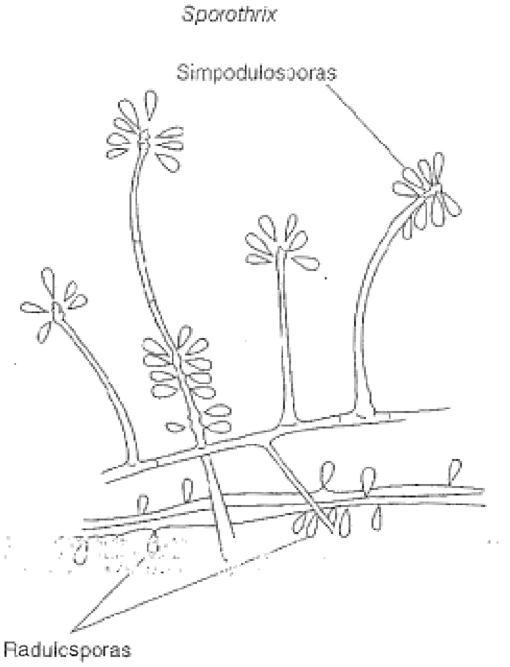


Fig. 3-24. Reproducción asexuada por simpodulosporas (*Sporothrix*). (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

Conidiogénesis blástica

Está dada por gemación, como en las levaduras, y hay dos modalidades básicas: holoblástica y enteroblástica. El mecanismo de formación de la holoblástica es semejante al de inflar un balón, y en su desarrollo se involucran todas las paredes celulares. La enteroblástica sucede cuando el conidio sale a través de una abertura, se rodea de una nueva pared y deja una cicatriz (fig. 3-23).

Fig. 3-25. *Fusarium* sp., presencia de conidios semilunares.

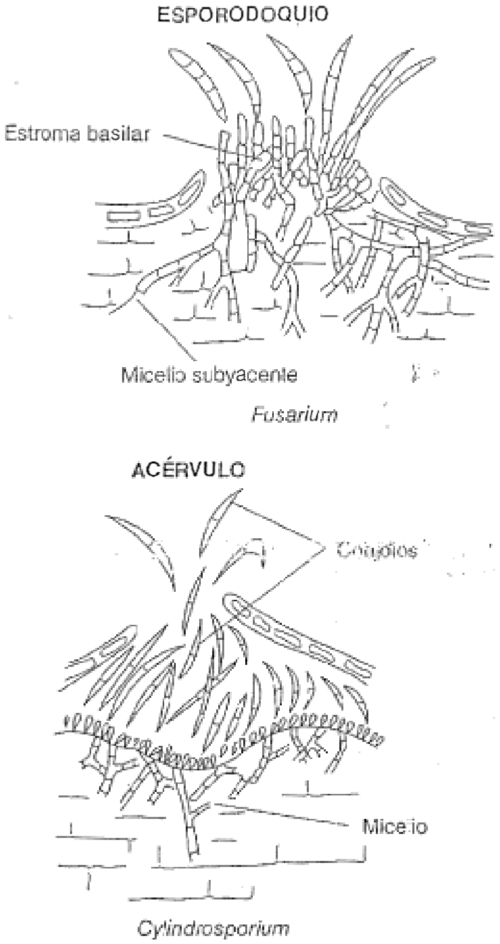


Fig. 3-26. Esquema del esporodoquio y el acérvulo. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

La gemación holoblástica puede ser indiferenciada o ser parte de un conidióforo, y tiene dos formas: 1) sincronógena: todos los conidios se forman al mismo tiempo, como en el género *Cephaliophora*, y 2) simpodial: en la cual se constituye un solo conidio y la célula conidiógena crece lentamente para generar un nuevo conidio; este mecanismo se puede repetir muchas veces, por ejemplo *Dreschlera* (fig. 3-27). Se conocen hongos pigmentados que producen los conidios a través de un poro holoblástico (poroconidios) de forma simpodial, como *Bipolaris*. Cuando un conidio holoblástico genera el siguiente, también por el mismo mecanismo, se forma una cadena

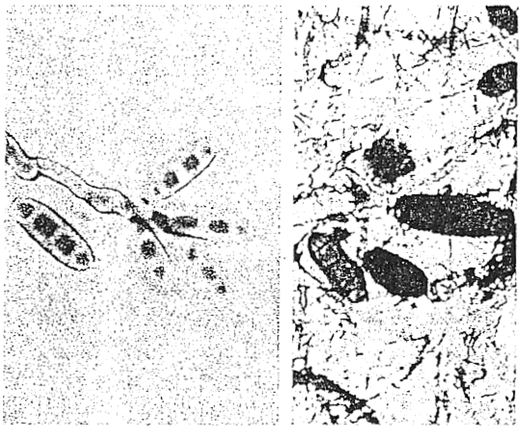


Fig. 3-27. *Bipolaris* y *Dreschlera* sp., disposición simpodial.

que puede ser acropétala, donde el conidio más joven es el más distal.

En la gemación enteroblástica, las células conidiógenas son más diferenciadas y a menudo dan lugar a conidios en cadenas con sucesión basipétala; el conidio más joven es el más cercano a la célula conidiógena. Hay dos formas: fialídica y anelídica:

1. **Gemación enteroblástica fialídica.** En este caso, en el sitio de salida del conidio queda como remanente un collarete a través del cual se producen otros que pueden quedar unidos (catenulados) o en un moco (no catenulados), como en *Aspergillus* (figs. 23-6 a 23-9, cap. 23) y *Phialophora* (fig. 14-13, cap. 14), respectivamente.
2. **Gemación enteroblástica anelídica.** Al aparecer el primer conidio, éste deja una cicatriz y los subsiguientes se forman a través de ésta y dan lugar a una zona en anillos, por ejemplo *Scopulariopsis* (fig. 31-16, cap. 31).

Conidiogénesis tálica

Los conidios se forman de un elemento preexistente, pues en la parte terminal o intercalar de una hifa se forma un conidio después de la constitución de un tabique. Hay dos formas: holotálica y tálica-ártrica (fig. 3-23).

En la holotálica, el elemento completo se convierte en un solo conidio que puede ser limitado por un tabique y sacrificar su parte vecina (separación rexolítica) o suceder de manera alternativa fusión de tabiques en la base conidial, por ejemplo *Microsporum* (fig. 6-35, cap. 6). De manera general es posible decir que en algunos hongos melanizados de pared gruesa, a menudo estas células se denominan clamidosporas.

En la tálica-ártrica, el filamento se convierte en una serie de conidios que son liberados en la maduración, y se distinguen cuatro tipos: holoártrico, enteroártrico, endógeno y sarcínico (fig. 3-23).

En el tipo holoártrico, la hifa simplemente se fragmenta (separación esquizolítica) en una serie de conidios, por ejemplo *Geotrichum* (figs. 3-28, 3-29 y 31-3, cap. 31). En el enteroártrico, la hifa genera de manera alternativa dos clases de células, una desarrolla pared gruesa y se convierte en conidio y la otra muere y se sacrifica para liberar los conidios (rexólisis), por ejemplo *Coccidioides* (figs. 16-3, 16-10, 16-11, cap. 16). En el tipo endógeno, la hifa forma paredes internas que rodean el núcleo y cada una se convierte en un conidio individual, la pared original se rompe y los conidios se liberan, por ejemplo *Aureobasidium* (fig. 3-16) (fig. 31-26, cap. 31). En el tipo sarcínico, la hifa aumenta de espesor y genera tabiques transversales y longitudinales, y cada célula es convertida en un conidio, por ejemplo *Botryomyces*.

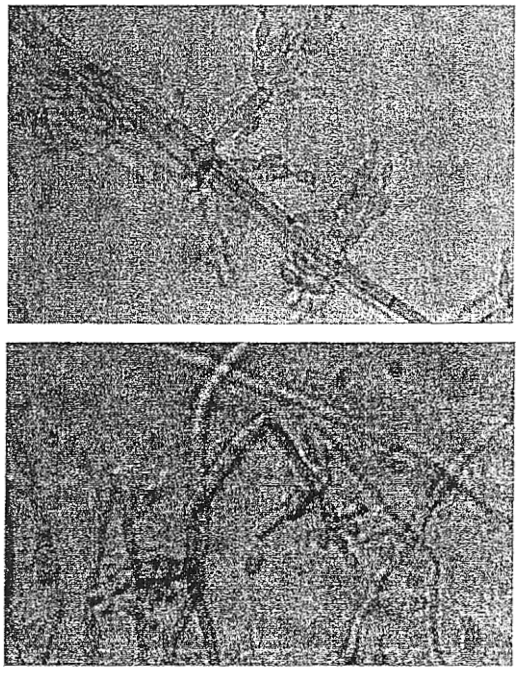


Fig. 3-28. *Cladosporium* sp., esporas producidas por gemación.

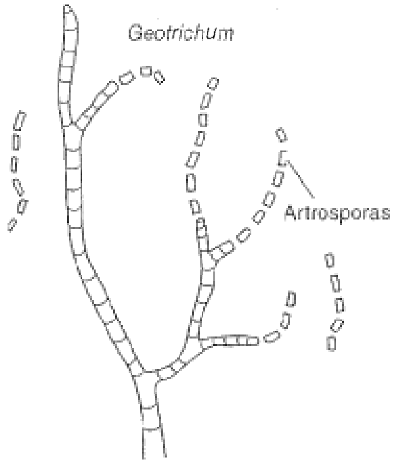


Fig. 3-29. Reproducción asexuada por artrosporas (*Geotrichum*). (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

Para facilitar la identificación de los conidios de manera práctica, se puede señalar que es **terminal** si se origina en el extremo distal de la hifa; **intercalar**, si sucede en algún punto a lo largo de la hifa; **basípeto**, si el conidio más joven se encuentra en la base de una cadena de conidios; **acrópeto**, cuando el más joven se localiza en el extremo distal, y **sincrógeno**, si varios conidios se desarrollan al mismo tiempo a partir de la célula conidiógena.

Modalidades más frecuentes de reproducción asexuada

Se pueden señalar las siguientes: blastosporas, simpodulosporas, fialosporas, anelosporas, porosporas, aleuriosporas y artrosporas (figs. 3-29 a 3-37).

Blastosporas

Conidios formados por gemación o blastogénesis de la célula conidiógena, que permanece fija; éstos se observan aislados, en racimos o cadenas, como en las levaduras (figs. 3-23 y 3-30) (fig. 19-7, cap. 19) y *Cladosporium* (fig. 3-28).

Simpodulosporas

Conidios que nacen por gemación, pero la célula conidiógena sigue creciendo después de la formación de cada conidio, lo cual da el aspecto de ciempiés; las esporas se llaman simpodulosporas y a veces presentan un pequeño dentículo que las une a la célula conidiógena y adquieren el aspecto de escofina, en cuyo caso se llaman radulosporas (figs. 3-23 y 3-24), por ejemplo en *Beauveria* y *Sporothrix schenckii* (fig. 3-31). Es muy clara la disposición simpodial en *Dreschlera* (fig. 3-27).

Fialosporas

Se producen en una célula conidiógena con forma de florero, por lo que se llama fiálide (figs. 3-23 y 3-32). Tienen una parte ensanchada en su base, un cuello terminal y un collarete. Las fiálides varían con el hongo, pero en cada uno se caracterizan por su tamaño, forma y actividad o disposición constantes (fig. 3-33). Es posible que se encuentren directamente en la hifa vegetativa, como en *Phialophora* (no catenulada) (fig. 14-13, cap. 14) o que las porte un conidióforo comple-

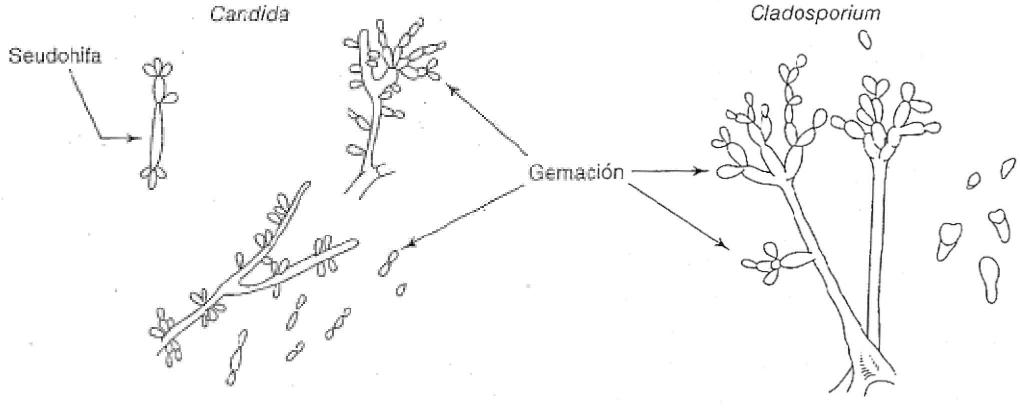


Fig. 3-30. Reproducción asexuada por blastosporas. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

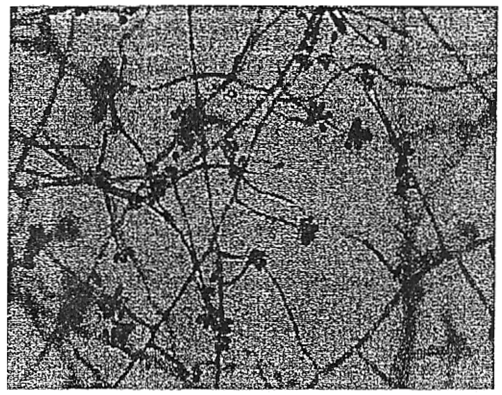


Fig. 3-31. *S. schenckii*, simpodulosporas.

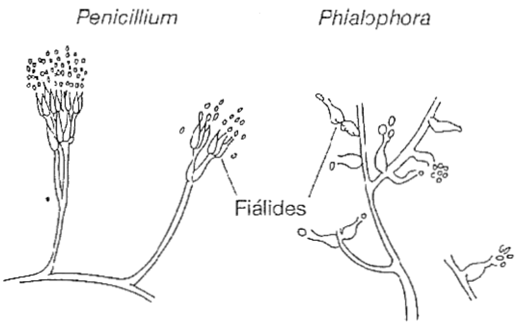


Fig. 3-32. Reproducción asexuada por fialosporas. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

jo, como en *Aspergillus* (catenulada) (figs. 23-6 a 23-9, cap. 23) y *Verticillium* (fig. 3-34).

Anelosporas

El primer conidio aparece en la extremidad de la célula conidiógena como un simple ensanchamiento, pero cada nuevo conidio se produce por gemación a través de la cicatriz en forma de anillo que deja el conidio precedente, de ahí el nombre de estas esporas (figs. 3-23 y 3-35); se observan, por ejemplo, en *Scopulariopsis* (fig. 3-36).

Porosporas (poroconidios, dictiosporas, fragmentosporas)

Conidios de pared gruesa y pigmentada con divisiones de tipo mural (figs. 3-23 y 3-37). También

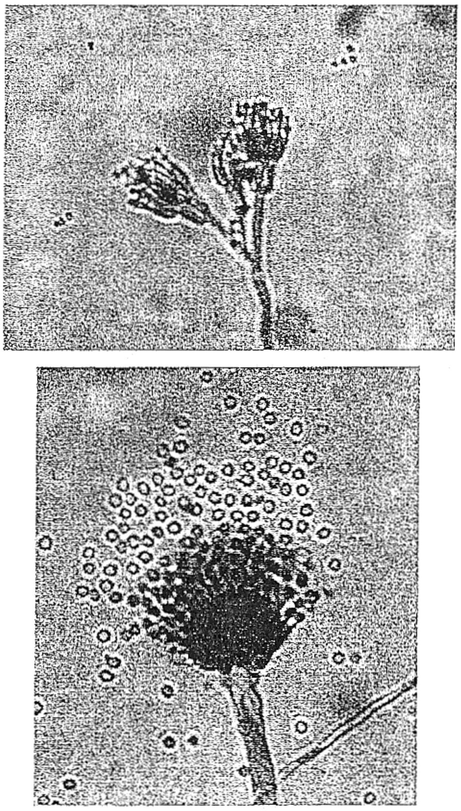


Fig. 3-33. Fiálides de *Penicillium* sp. y *Aspergillus* sp.

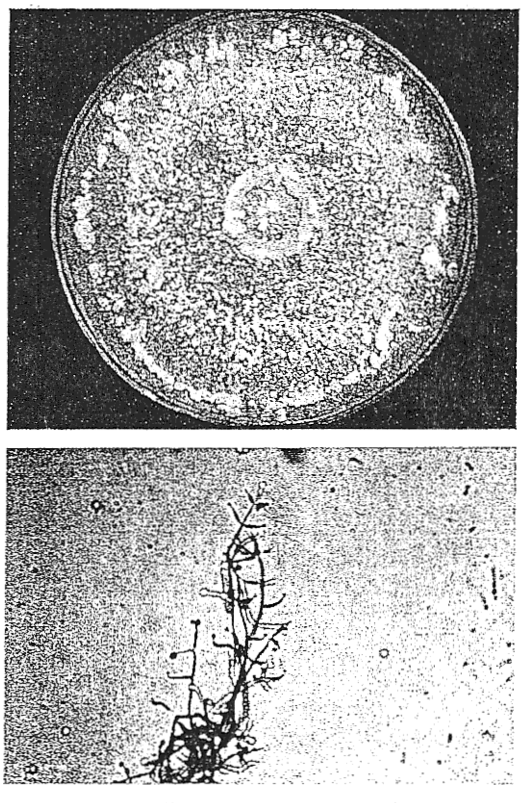


Fig. 3-34. *Verticillium* sp., aspecto de la colonia y reproducción por fiálides.

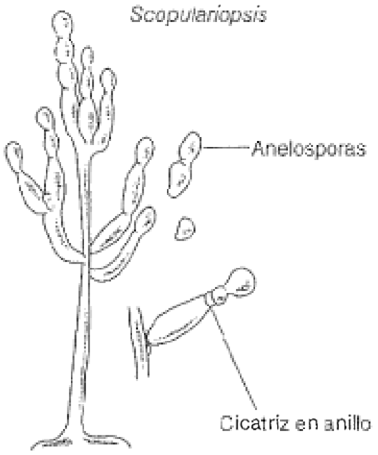


Fig. 3-35. Reproducción asexuada por anelosporas (*Scopulariopsis*). (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

se llaman dictiosporas y se generan a través de un poro de la célula conidiógena. El hongo puede crecer en dirección distal a partir de la cicatriz del conidio precedente y adoptar un aspecto simpocial, como en *Ulocladium* (fig. 3-38), o el conidio puede dar lugar a nuevos conidios y constituir cadenas, por ejemplo en *Alternaria* (fig. 3-39).

Aleuriosporas

Se forman por simple ensanchamiento de la extremidad de la célula conidiógena, que da lugar a un solo conidio (figs. 3-23 y 3-40). Pueden ser unicelulares (microaleuriosporas o microconidios) o pluricelulares (macroaleuriosporas o macroconidios), por ejemplo *Trichotecium*, *Sepedonium* y dermatófitos (figs. 6-1, 6-2, 6-23, cap. 6).

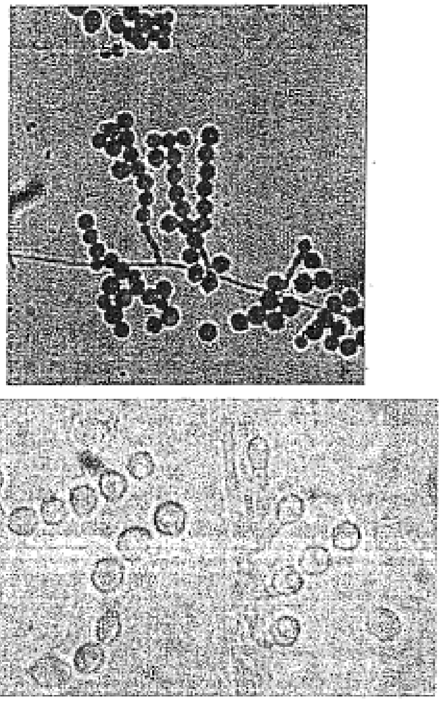


Fig. 3-36. *Scopulariopsis* sp., reproducción por anelosporas.

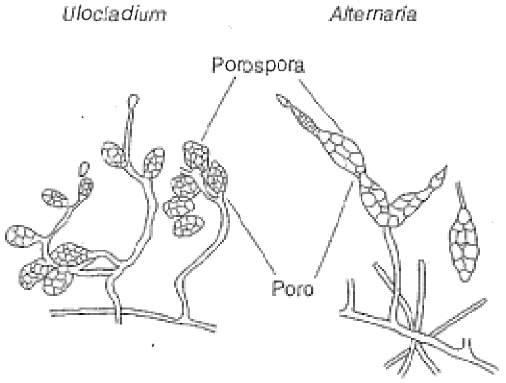


Fig. 3-37. Reproducción asexuada por porosporas o dictiosporas. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

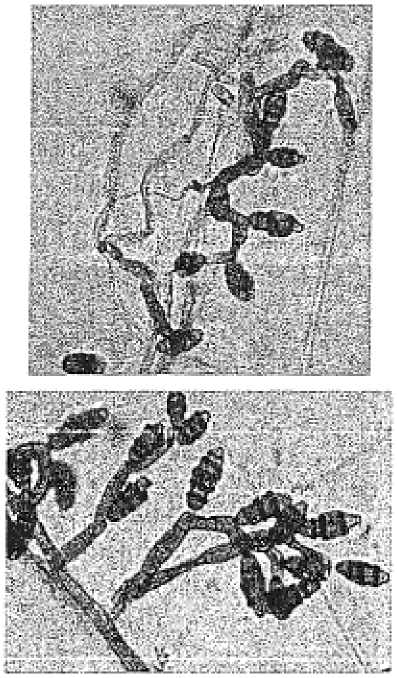


Fig. 3-38. *Ulocladium* sp., presencia de porosporas simpodiales (40×).

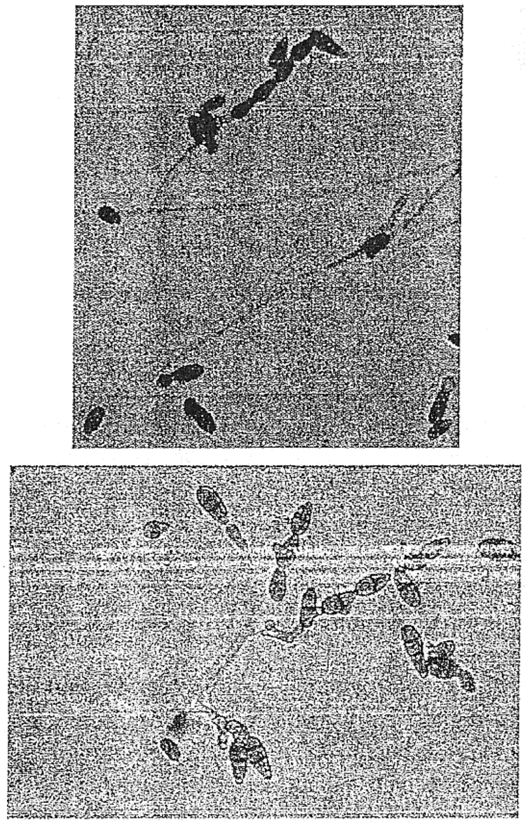


Fig. 3-39. *Alternaria* sp., presencia de poroconidios o porosporas en cadenas (40×).

Artrosporas

Éstas son conidios que se producen por la simple separación de tabiques en la hifa (figs. 3-23 y 3-29); el aspecto recuerda los vagones de un ferrocarril, como en *Geotrichum* (forma holoártrica) (figs. 3-41 y 31-3, cap. 31) y *Coccidioides* (forma enteroártrica) (figs. 16-3 y 16-10, cap. 16).

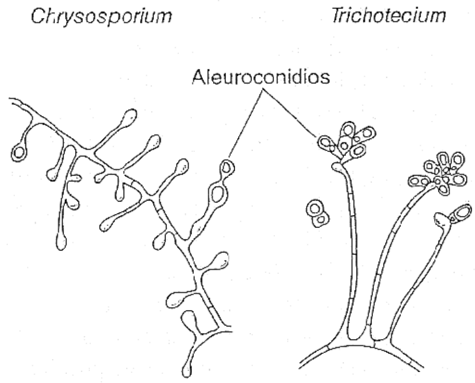


Fig. 3-40. Reproducción asexuada por aleuriosporas. (Modificada de Cours superieur de mycologie médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

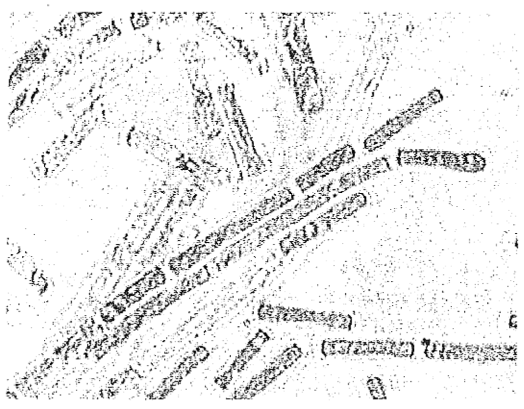


Fig. 3-41. *Geotrichum* sp., presencia de artroconidios holoártricos (25×).

Bibliografía

Bonifaz A. Micología médica básica. México. Méndez-Cervantes, 2000:471-5

Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. Técnicas de diagnóstico en micología cutánea. Piel 1988;3:44-9.

Deacon JW. Introducción a la micología moderna. México. Noriega-Limusa 1988.

Evans GGV, Gentles, JC. Essentials of medical mycology. London. Churchill-Livingstone 1985.

Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. Medical Mycology. Basel-Switzerland. París: Payot-Laussanne 1987:19-45.

Hoog de GS, Guarro J. Atlas of Clinical Fungi. The Netherlands Spain. Centralbureau voor schimmelcultures/Universitat Rovira I Virgili 1995:1-16, 79-86.

López-Martínez R, Méndez-Tovar U, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México: Trillas, 2004:25-30.

Midgley G, Clayton IM, Hay RJ. Diagnosis in color. Medical Mycology. Chicago: Mosby, 1997.

Odds FC, Rinaldi MG. Nomenclature of fungal diseases. In: Borgers M, Hay R, Rinaldi MG (ed). Current Topics in Medical Mycology. Barcelona: Prous Science, 1995;6:33-46.

Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomyceres. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1988:1-9.

Torres-Rodríguez JM. El laboratorio de micología médica. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (ed). Micología médica. Barcelona: Masson, 1993:11-22.

4

Taxonomía y clasificación

La taxonomía de los hongos se ha basado principalmente en criterios morfológicos y en las características de las estructuras de reproducción sexuada, sin que haya necesidad de analizar los atributos bioquímicos o fisiológicos, salvo en las levaduras, en las cuales tales características son importantes. Hoy en día para análisis taxonómicos, de identificación y de diagnóstico, se hacen indispensables los estudios moleculares que permitan analizar el ácido desoxirribonucleico (DNA) de los organismos fúngicos de manera parasitaria o en cultivo.

El reino de los hongos (Fungae) se compone de una escalera taxonómica que se presenta en el cuadro 4-1. La familia está compuesta de géneros y éstos contienen las especies. El género es un binomio que está formado por el nombre del género y el epíteto específico. Algunos hongos tienen un ciclo de vida característico y pueden encontrarse como organismos con morfología diferente (pleomorfismo).

Se dijo que los hongos se llaman teleomorfos si tienen reproducción sexuada y anamorfos si ésta es asexuada. Cuando presentan ambas modalidades de reproducción se llaman **holomorfos**. Algunos hongos presentan varios tipos independientes de propagación anamorfa y entonces son nombrados **sinanamorfos**. Un hongo teleomorfo y uno sinanamorfo pueden tener sus propios nombres, por ejemplo la especie *Petriellidium boydii* también se conoce con el nombre sinanamorfo de *Graphium eumorphum* y *Scedosporium apiospermum*, aunque estas tres denominaciones se refieren al mismo organismo.

Cuadro 4-1. Taxonomía de los hongos

División	-cota	(Eumycota)
Subdivisión	-cotina	(Ascomycotina)
Clase	-mycetes	(Plectomycetes)
Orden	-ales	(Eurotiales)
Familia	-aceae	(Gymnoascaceae)
Género		*(Nannizzia)*
Especie		*(Nannizzia incurvata)*

La nomenclatura en micología establece las reglas para usar un lenguaje de aceptación universal (cuadro 4-1); aquélla denomina a los hongos con dos palabras en latín: el género, con mayúscula la primera letra, y la especie, que se escribe con minúsculas; ambos deben ir en cursivas (itálicas) o subrayadas. Cuando hay necesidad de mencionar varias especies del mismo género, es recomendable escribir completo este último la primera vez y en lo sucesivo únicamente su letra inicial (p. ej., *Candida pseudotropicalis, C. guilliermondii, C. krusei*). Para referirse a una o varias especies sin determinarlas, se utilizan las abreviaturas sp. y spp., respectivamente, después del género (*Aspergillus* spp.).

Las primeras clasificaciones se basaron en el estudio morfológico de las esporas y sólo investigaciones más recientes muestran mejor los mecanismos de formación de estas estructuras de reproducción, pues los mecanismos de esporulación son los que permiten distinguir las familias. Las técnicas genéticas que incluyen secuencias de DNA y ácido ribonucleico (RNA), hoy se están utilizando para lograr una clasificación natural entre este muy diverso grupo de organismos y tratar de solucionar el problema de la definición taxonómica de grupos separados por características fenotípicas.

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS HONGOS

El reino Fungae comprende siete divisiones (cuadro 4-2), las cuatro primeras: *Myxomycota, Chytridiomycota, Oomycota* y *Zygomycota*, son hongos inferiores y la última división corresponde a los hongos anamorfos antes llamados deuteromicetos o *Fungi imperfecti*. Ahora se denominan mitospóricos los hongos sin reproducción sexual conocida y meiospóricos si se les conoce. Las divisiones *Ascomycota* y *Basidiomycota* corresponden a hongos superiores.

Los hongos inferiores se caracterizan por presentar filamentos gruesos cenocíticos o no tabicados, multiplicación asexuada por esporas endógenas y reproducción sexuada por oosporas o cigosporas (figs. 3-18 y 3-19, cap. 3). Se conocen algunos hongos no clasificados que tienen ciclo de vida reducido con endosporulación, como *Pneumocystis carinii* (*P. jirovecii*) que se coloca todavía en zigomicetos y *Rhinosporidium seeberii* que se considera ahora un protozoario acuático (cap. 30).

Los hongos superiores presentan filamentos tabicados y multiplicación asexuada por esporas externas (conidios), aisladas o en cadenas o dispuestas en conidióforos. La reproducción sexuada ocurre por fusión de dos esporas de sexos diferentes con formación de una fase binucleada o dicariota, por lo que esta división también se denomina Dikaryomycota, y el estado anamorfo, Deuteromycota (*Fungi imperfecti*). Los núcleos del filamento binucleado se fusionan y dan lugar a un huevo que después de la reducción cromática produce basidios con cuatro basidiosporas (*Basidiomycota*), o ascas, que a su vez tienen cuatro a ocho ascosporas (*Ascomycota*) (figs. 3-20 y 3-21, cap. 3). En estos últimos, la germinación ocurre en un filamento haploide (talo o micelio) o en una célula gemante (levadura).

Cuadro 4-2. Clasificación general de los hongos

Superreino	*Reino*	*División*
Eucariotes	Fungae (Eumycota)	*Myxomycota*
		Chytridiomycota
		Oomycota
		Zygomycota
		Ascomycota
		Basidiomycota
		Deuteromycota

Zigomicotina está formada por hongos inferiores perfectos que muestran micelio cenocítico, con reproducción asexuada por esporangiosporas y sexuada por cigosporas. Por lo general, la clase Zygomycetes comprende hongos saprófitos que se encuentran en la naturaleza, como mucorales, o en reptiles, como Entomoftorales (cuadro 4-3). Los primeros producen mucormicosis y los segundos, entomoftoromicosis (cap. 22).

Cuadro 4-3. Clasificación de Zygomycotina (zigomicotina)

Subdivisión	*Clase*	*Orden*	*Familia*	*Género y especie*
Zygomycotina	Zygomycetes	Mucorales	Mucoraceae	*Mucor, M. circinelloides*
				Absidia, A. corymbifera
				Rhizopus, R. oryzae
				Rhizomucor pusillus
			Mortierellaceae	*Mortierella wolfii*
			Cunninghamellaceae	*Cunninghamella bertholletiae*
			Saksenaeaceae	*Saksenaea vasiformis*
			Syncephalastraceae	Especie de *Syncephalastrum*
			Choanophoraceae	*Cokeromyces recurvatus*
	Trichomycetes	Entomoftorales	Entomophthoraceae	*Conidiobolus coronatus*
			Basidiobolaceae	*Basidiobolus haptosporus*

Cuadro 4-4. Clasificación antigua de Ascomycotina (ascomicotina)

Subdivisión	*Clase*	*Orden*	*Familia*	*Género y especie* *Teleomorfo**	*Género y especie* *Anamorfo***
Ascomycotina	Hemiascomycetes	Endomycetales	Endomycetaceae	*Endomyces candidus*	*Geotrichum candidum*
			Saccharomycetaceae	*Kluyveromyces fragilis*	*Candida pseudotropicalis*
				Pichia guillermondii	*C. guilliermondii*
				Pichia kudriavzevii	*C. krusei*
				Loderomyces elongosporus	*C parapsilosis*
	Loculoascomycetes	Myrangiales	Saccardinulaceae	*Piedraia hortae*	
		Pleosporales	Testudinaceae	*Neotestudina rosatti*	
			Pleosporaceae	*Leptosphaeria senegalensis*	
			Microascaceae	*Petriellidium boydii*	*Monosporium apiospermum*
	Evascomycetes				
	Plectomycetes	Eurotiales	Eurotiaceae	*Eurotium nidulans*	*Aspergillus nidulans*
			Gymnoascaceae	*Emmonsiella capsulata*	*Histoplasma capsulatum*
				Ajellomyces dermatitidis	*Blastomyces dermatitidis*
				Especie de *Arthroderma*	Especie de *Trichophyton*
				Especie de *Nannizzia*	Especie de *Microsporum*

*Fase perfecta (sexuada).

**Fase imperfecta (asexuada).

CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS HONGOS

El reino Fungae comprende siete divisiones (cuadro 4-2), las cuatro primeras: *Myxomycota*, *Chytridiomycota*, *Oomycota* y *Zygomycota*, son hongos inferiores y la última división corresponde a los hongos anamorfos antes llamados deuteromicetos o *Fungi imperfecti*. Ahora se denominan mitospóricos los hongos sin reproducción sexual conocida y meiospóricos si se les conoce. Las divisiones *Ascomycota* y *Basidiomycota* corresponden a hongos superiores.

Los hongos inferiores se caracterizan por presentar filamentos gruesos cenocíticos o no tabicados, multiplicación asexuada por esporas endógenas y reproducción sexuada por oosporas o cigosporas (figs. 3-18 y 3-19, cap. 3). Se conocen algunos hongos no clasificados que tienen ciclo de vida reducido con endosporulación, como *Pneumocystis carinii* (*P. jirovecii*) que se coloca todavía en zigomicetos y *Rhinosporidium seeberii* que se considera ahora un protozoario acuático (cap. 30).

Los hongos superiores presentan filamentos tabicados y multiplicación asexuada por esporas externas (conidios), aisladas o en cadenas o dispuestas en conidióforos. La reproducción sexuada ocurre por fusión de dos esporas de sexos diferentes con formación de una fase binucleada o dicariota, por lo que esta división también se denomina Dikaryomycota, y el estado anamorfo, Deuteromycota (*Fungi imperfecti*). Los núcleos del filamento binucleado se fusionan y dan lugar a un huevo que después de la reducción cromática produce basidios con cuatro basidiosporas (*Basidiomycota*), o ascas, que a su vez tienen cuatro a ocho ascosporas (*Ascomycota*) (figs. 3-20 y 3-21, cap. 3). En estos últimos, la germinación ocurre en un filamento haploide (talo o micelio) o en una célula gemante (levadura).

Cuadro 4-2. Clasificación general de los hongos

Superreino	*Reino*	*División*
Eucariotes	Fungae (Eumycota)	*Myxomycota*
		Chytridiomycota
		Oomycota
		Zygomycota
		Ascomycota
		Basidiomycota
		Deuteromycota

Zigomicotina está formada por hongos inferiores perfectos que muestran micelio cenocítico, con reproducción asexuada por esporangiosporas y sexuada por cigosporas. Por lo general, la clase Zygomycetes comprende hongos saprófitos que se encuentran en la naturaleza, como mucorales, o en reptiles, como Entomoftorales (cuadro 4-3). Los primeros producen mucormicosis y los segundos, entomoftoromicosis (cap. 22).

Cuadro 4-3. Clasificación de Zygomycotina (zigomicotina)

Subdivisión	*Clase*	*Orden*	*Familia*	*Género y especie*
Zygomycotina	Zygomycetes	Mucorales	Mucoraceae	*Mucor, M. circinelloides*
				Absidia, A. corymbifera
				Rhizopus, R. oryzae
				Rhizomucor pusillus
			Mortierellaceae	*Mortierella wolfii*
			Cunninghamellaceae	*Cunninghamella bertholletiae*
			Saksenaeaceae	*Saksenaea vasiformis*
			Syncephalastraceae	Especie de *Syncephalastrum*
			Choanophoraceae	*Cokeromyces recurvatus*
		Entomoftorales	Entomophthoraceae	*Conidiobolus coronatus*
			Basidiobolaceae	*Basidiobolus haptosporus*
	Trichomycetes			

Los tricomicetos se encuentran como parásitos simbiontes en el intestino de artrópodos.

El grupo ascomicotina comprende hongos perfectos; presentan hifas con tabiques, o son levaduras; muestran reproducción asexuada por conidios y sexuada por ascas, como las levaduras de la clase Hemiascomycetes, que se pueden desarrollar de manera aislada o en un cuerpo fructífero o ascocarpo. Si este último tiene forma de botella, se llama peritecio; si es cerrado, cleistotecio, y si es en copa o disco, apotecio (fig. 3-14, cap. 3). Los evascomicetos se dividen en loculoascomicetos si sus ascas tienen dos capas, y en plectomicetos, si poseen sólo una (cuadro 4-4). Una clasificación más actual y simplificada se presenta en el cuadro 4-5. En la clase Endomycetes, muchos hongos son unicelulares y comprenden el mayor grupo de levaduras, producen células gemantes y seudofilamentos. Los evascomicetos tienen talo reptado o son unicelulares durante algunas partes del ciclo de vida.

Basidiomicotina está constituida por macrohongos perfectos que incluyen setas (cuadro 4-6). Tienen hifas con tabiques o son levaduras, la reproducción es asexuada por conidios, o no presentan estos últimos y muestran reproducción sexuada por basidiosporas. En general, son hongos saprófitos del suelo y plantas. Pueden o no tener basidiocarpo para sostener los basidios.

Los hongos anamorfos (deuteromicotina, adelomicetos o *Fungi imperfecti*) comprenden la mayoría de los hongos patógenos; presentan filamentos tabicados o levaduras, su reproducción asexuada es por conidios o está ausente (cuadro 4-7). Son hongos imperfectos que no presentan estado sexuado (teleomorfo) o se desconoce. La mayoría pertenecen a *Ascomycota* y pocos a *Basidiomycota*, según su afinidad taxonómica, ya que ésta puede establecerse por ultraestructura; los primeros tienen una pared de dos capas de células, mientras que los segundos son multilaminares.

Cuadro 4-5. Clasificación de Ascomycota

Clase	*Orden*
Endomycetes	Saccharomycetales
Evascomycetes	Onygenales Eurotiales Microascales Ophiostomales Sordariales Dothiderales

Cuadro 4-6. Clasificación de Basidiomycota (basidiomicotina)

Subdivisión	*Clase*	*Orden*
Basidiomycotina	Heterobasidiomycetes	Filobasidiales Ustilaginales Holobasidiomycetes

Éstos son hongos artificialmente clasificados de acuerdo a su modo de crecimiento o reproducción en: levaduras (blastomicetos), hifomicetos o mohos (hyfomycetes) y coelomicetos. Las levaduras son blancas o rojas, generan enfermedades en seres humanos o viven como saprófitos en el organismo. Se identifican por sus características fisiológicas o morfológicas. Hay también hongos levaduriformes con células melanizadas que se llaman levaduras negras, aunque casi siempre producen micelio verdadero y son hifomicetos.

Los hifomicetos (Hyphomycetes) son mohos con micelio tabicado en cuyas hifas se forman las esporas asexuadas o conidios; a veces se presentan en conidióforos simples o coremios.* Corresponden a la clase Evascomycetes y la mayoría tiene afinidad por la clase Ascomycetes.

Los coelomicetos (Coelomycetes) son hongos miceliales con tabiques y reproducción asexuada por conidios* que se forman en un cuerpo fructífero constituido por un estroma en forma de saco o picnidio,* o en agrupaciones micelianas de tipo acérvulo,* mientras que el resto del micelio permanece estéril.

CONTROVERSIAS TAXONÓMICAS

Por lo general, las enfermedades fúngicas se denominan con el nombre del hongo causal y el sufijo -osis o -asis, como aspergilosis, criptoco-

---

* Acérvulo, conidio, coremio y picnidio equivale a acérvula, conidia, coremia y picnidia. Un buen número de micólogos utiliza indistintamente estos términos.

Cuadro 4-7. Clasificación de Deuteromycotina (deuteromicotina)

Subdivisión	*Clase*	*Familia*	*Género y especie*
Deuteromycotina	Blastomycetes	Criptococcaceae	*Candida albicans*
			Especie de *Malassezia*
			Especie de *Cryptococcus*
			Especie de *Trichosporon*
			Torulopsis glabrata
	Hyphomycetes		*Epidermophyton floccosum*
			Especie de *Microsporum*
			Especie de *Trichophyton*
		Aspergillaceae	Especie de *Aspergillus*
			Especie de *Penicillium*
			Especie de *Fusarium*
			Especie de *Beauveria*
			Especie de *Verticillium*
			Especie de *Phialophora*
			Especie de *Cladosporium*
			Especie de *Alternaria*
			Especie de *Aureobasidium*
	Coelomycetes		

cosis, histoplasmosis, onicomicosis y pitiriasis. El sufijo -sis significa "estado debido a", por ejemplo fusariosis se debe a *Fusarium*. Por este motivo, la denominación de una enfermedad puede cambiar, si el nombre del organismo causal se modifica como resultado de una revisión taxonómica. Casi siempre, en hongos dematiáceos, la taxonomía es inestable y controversial, por ejem-

Cuadro 4-8. Terminología aceptada de enfermedades micóticas

Nombre	*Infección por*
Adiaspiromicosis	*Chrysosporium*/especie de *Emmonsia*
Aspergilosis	Especie de *Aspergillus*
Blastomicosis	*B. dermatitidis*
Candidosis/candidiasis	Especie de *Candida*
Coccidioidomicosis	*C. immitis*
Criptococosis	*C. neoformans* var. *neoformans* y var. *gattii*
Dermatofitosis/tiñas	Dermatófitos de los géneros *Epidermophiyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*
Esporotricosis	*S. schenckii*
Favus	Dermatofitosis crónica con escútulas
Lobomicosis	*Lacazia* (*Loboa*) *loboi*
Paracoccidioidomicosis	*P. brasiliensis*
Pitiriasis (tiña) versicolor	*M. furfur* (especie de *Malassezia*)
Piedra negra	*Piedraia hortaea* en pelo
Piedra blanca	Especie de *Trichosporon* en pelo
Querión	Dermatofitosis inflamatoria profunda
Tinea imbricata	*T. concentricum*
Tinea nigra	Forma cutánea macular por dematiáceo (aceptación limítrofe, pues no es tiña)

Cuadro 4-9. Terminología controversial y no bien aceptada de micosis

Histoplasmosis	
Histoplasmosis capsulatii	Americana o clásica
Histoplasmosis duboisii	Africana
Histoplasmosis farciminosi	Linfangitis epizoótica
Peniciliosis marneffei	*P. marneffei*
Cromoblastomicosis	Dermatosis verrucosa con células fumagoides
Feohifomicosis	Nombre genérico para micosis por dematiáceos
Hialohifomicosis	Hifomicetos hialinos, infrecuentes
Zigomicosis	Infecciones por zigomicetos
Mucormicosis (mucoralomicosis)	Término que incluye no sólo el género *Mucor*, sino el orden Mucorales como *Rhizopus*
Entomoftoromicosis	*Enthomophthora*
Basidiobolomicosis	*Basidiobolus*
Conidiobolomicosis	*Conidiobolus*

plo el hongo *Allescheria boydii* (así llamado en la década de 1970) cambió a *Petriellidium boydii* y *Pseudallescheria boydii* en un tiempo relativamente corto, lo que dio lugar a diferentes nombres en la literatura micológica: allescheriosis o allescheriasis, petriellidiosis o seudallescheriasis. La misma especie tiene un estado anamorfo que se conoce como *Scedosporium apiospermum* y entonces se añadió el sinónimo scedosporiosis a la ya confusa terminología.

También el nombre del hongo y la terminación -isis pueden llevar a términos ambiguos como sucede con candidosis o candidiasis. Por lo regular, el sufijo -osis constituye una descripción colectiva para descripciones patológicas no patógenas y es un término aceptado para un grupo de infecciones; por eso, hoy en día para evitar neologismos se considera una mejor opción utilizar, por ejemplo: la patología A se debe al hongo X (onicomicosis debida a *Scopulariopsis brevicaulis*). Hay gran número de enfermedades micóticas que han sido aceptadas y otras que permanecen en controversia (cuadros 4-8 y 4-9).

El término **seudomicosis** se utiliza cuando la enfermedad es causada por una bacteria o un actinomiceto, pero que por tradición en la micología se ha estudiado en el grupo de las micosis, dada su evolución crónica y la posibilidad de producir filamentos en los tejidos o cultivos que se confunden con hongos, como actinomicosis y nocardiosis. El término parafúngico se ha aplicado a organismos miceliares o unicelulares que causan infecciones que desde el punto de vista clínico o histológico se parecen a los hongos, como *Phytim insidiosum* o *Prototheca*. La nomenclatura clínica de las micosis debe tener amplia flexibilidad que permita acomodar la nueva información, así como la modernización de la vieja terminología. Sin embargo, se debe tratar de crear una nomenclatura estable, consistente y dinámica.

De una manera formal, para estudiar la terminología de las micosis se ha reunido periódicamente el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), que es apoyado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y también existe un Comité de Nomenclatura en la *International Society of Human and Animal Mycology* (ISHAM).

Bibliografía

Bonifaz A. Micología médica básica. México: Méndez-Cervantes, 2000:471-5.

Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. Medical Mycology. Basel-Switzerland. París: Payot-Laussanne, 1987:19-45.

Hoog de GS, Guarro J. Atlas of Clinical Fungi. The Netherlands Spain: Centralbureau voor schimmelculturesl Universitat Rovira I Virgili 1995:1-16:79-86.

López-Martínez R, Méndez-Tovar U, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México: Trillas, 2004:25-30.

Odds FC, Rinaldi MG. Nomenclature of fungal diseases. In: Borgers M, Hay R, Rinaldi MG (ed). Current Topics in Medical Mycology. Barcelona: Prous Science, 1995;6:33-46.

Rippon JW. Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1988:1-9.

5

Diagnóstico de laboratorio

REQUISITOS PARA UN LABORATORIO DE MICOLOGÍA

1. Sala adecuada para recolectar muestras.
2. Poseer los instrumentos para realizar análisis directos, cultivos, estudios histopatológicos e identificación de los hongos.
3. Implementar técnicas de búsqueda de anticuerpos contra hongos patógenos y oportunistas.
4. De manera idónea, con un laboratorio de biología molecular para el estudio del ácido desoxirribonucleico (DNA) de los hongos.
5. De ser posible contar con medidas de bioseguridad.

TÉCNICAS Y MÉTODOS

La confirmación del diagnóstico de micosis se basa en una orientación clínica adecuada y en las pruebas de laboratorio más convenientes. Esto depende sobre todo de las técnicas apropiadas de recolección de material anatomopatológico para estudio micológico. El método debe tener las características siguientes:

1. Poner de manifiesto el parásito en las lesiones.
2. Permitir el aislamiento del hongo por cultivo directo o por medio de animales de laboratorio.
3. Identificación del hongo.
4. Investigación de las reacciones inmunitarias del huésped.

ESTUDIO CON LUZ DE WOOD

Cuando se dispone del equipo necesario, suele practicarse antes que el estudio micológico, mas no lo sustituye. Es útil en algunas micosis superficiales. Se realiza en un cuarto oscuro y se utiliza una lámpara de luz ultravioleta que emite radiaciones de unos 366 nm y da fluorescencia reconocible con facilidad (cuadro 5-1), (fig. 5-1) (fig. 7-12, cap. 7).

RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

Material requerido

La recolección de muestras es sencilla y el material utilizado es barato y está al alcance de todos; generalmente el instrumental metálico se esteriliza a la flama. Se usan:

1. Pinzas de depilar y tijeras finas y fuertes.
2. Cucharilla de Brocq u hojas de bisturí.
3. Aguja de disección.
4. Cajas de Petri o dos portaobjetos con envoltura estéril (sirven para obtener y conservar las muestras). Para el transporte es mejor usar paquetes de papel.
5. Portaobjetos y cubreobjetos.
6. Asa de aluminio o platino, de preferencia recta; se utiliza para sembrar y recolectar productos.
7. Matraces Erlenmeyer.
8. Tubos de ensayo.

Cuadro 5-1. Fluorescencia con luz de Wood

Tiña de la cabeza	
Microspórica	Verde
Favus	Amarillo-verdosa
Tricofítica	No hay
Pitiriasis versicolor	Amarillo-verdosa
Eritrasma	Rojo coral

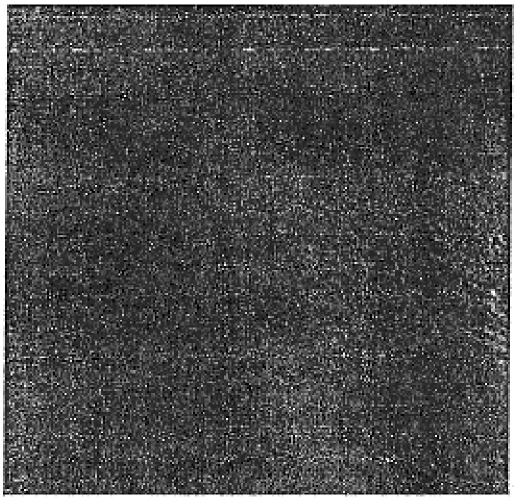


Fig. 5-1. Flucrescencia rojo coral en eritrasma (luz de Wood).

9. Hisopos estériles, espátulas, torundas.
10. Cepillos.
11. Jeringas de insulina.
12. Frascos.
13. Solución salina, formol y alcohol de 70 grados.
14. Medios de cultivo: agar glucosado de Sabouraud con antibióticos y sin ellos, medio de tioglicolato y, si es posible, medios colorimétricos para levaduras.

En un laboratorio es muy conveniente contar con nevera o refrigerador para conservar medios, cultivos y reactivos; autoclave; estufa de cultivo; microscopios, de los cuales son muy útiles aquellos que cuentan con campo oscuro, contraste de fase y fluorescencia, o los de varias cabezas para la enseñanza.

Obtención de muestras

Para realizarla de manera adecuada es necesario pedir al individuo que suspenda cualquier tratamiento por lo menos tres días antes; debe recordarse que cualquier sustancia puede inhibir el desarrollo fúngico. En ocasiones conviene limpiar la zona afectada con alcohol, éter o algún antiséptico local. Es conveniente contar con una mesa de exploración para mayor comodidad del paciente y del personal técnico. La obtención de la muestra, así como su transporte y procesamiento deben llevarse a cabo con estricta técnica estéril.

Rechazo de muestras

1. Ante micosis pulmonares, se recolecta esputo mas no la saliva.
2. Las muestras de piel, uñas o pelos deben tomarse de las zonas enfermas o del límite entre la lesión y la parte sana, pero no ser tomadas al azar.
3. Muestras insuficientes.
4. De ser posible no se usen muestras con mucho tiempo de almacenamiento, puestas en hielo seco, congeladas o en medios de trasporte por más de 24 horas.

Escamas

En lesiones cutáneas secas, se recolectan escamas abundantes del borde de la lesión o de varios sitios. Se raspa con una cucharilla, una hoja de bisturí o simplemente con un portaobjetos. Las escamas se colocan dentro de una caja de Petri o entre dos portaobjetos estériles o flameados, y se cubren con una hoja de papel donde pueden anotarse los datos. En lesiones húmedas es mejor utilizar cucharilla, pinzas o tijeras. Un análisis negativo debe repetirse si la lesión es muy sugerente. También es muy eficaz la utilización de hisopos previamente humedecidos en agua estéril, con los cuales se raspa la lesión y luego se pasan sobre la superficie del medio de cultivo.

La cinta adhesiva transparente ("Scotch tape") se utiliza en pitiriasis versicolor y dermatitis seborreica; se aplica la cinta sobre la piel enferma y luego sobre un portaobjetos para observación directa al microscopio (fig. 7-7, cap. 7).

En lesiones secas, una variante es la biopsia de superficie con cianoacrilato ("Kola-loka"). Se utiliza una gota sobre un portaobjetos, que se coloca en contacto con la piel durante 40 segundos. Se retira, se tiñe con ácido peryódico de Schiff (PAS) y se observa al microscopio (fig. 5-2).

La técnica del tapiz (Mariat y Adán-Campos) consiste en frotar la superficie por estudiar con un cuadro estéril de alfombra de lana de 5 cm por lado que luego se pone en contacto con la superficie del medio de cultivo contenido en una caja de Petri (fig. 6-31, cap. 6). Con ese mismo fragmento se pueden sembrar varias cajas. Este método permite atrapar las esporas fúngicas para luego depositarlas en el cultivo. Es muy útil en

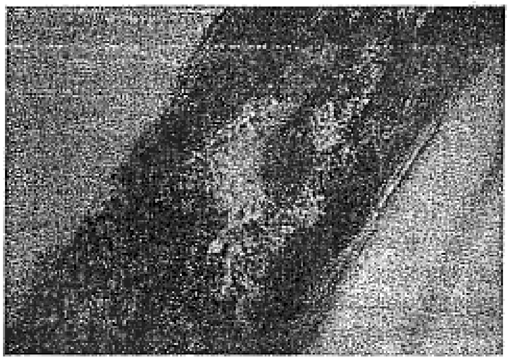


Fig. 5-2. Biopsia de superficie, tinción de PAS.

encuestas epidemiológicas, en lesiones subclínicas o para enviar muestras por correo.

Esta técnica se ha modificado utilizando de la misma manera un cuadrado de terciopelo sintético que puede usarse sin esterilizar o luego de exponerlo a luz ultravioleta; se guarda y transporta envuelto en papel aluminio.

Los cepillos similares a los de pelo, dentales o para masaje circular en el cuerpo pueden utilizarse para obtener muestras de piel cabelluda; es posible utilizar hisopos de algodón en ésta o en cualquier otra localización. Después de pasarlos o frotarlos por la zona afectada, se colocan sobre la superficie del medio de cultivo y permitirán obtener colonias en todas las puntas del cepillo o en los sitios de extensión del hisopo. Esta técnica es sencilla, barata y atraumática.

En niños que no colaboran y en encuestas epidemiológicas, también se usan placas de contacto que contienen el medio de cultivo y se aplican directamente sobre la lesión.

Pelos

Es necesario examinar los pelos afectados; en el caso de tiñas microspóricas, la fluorescencia con lámpara de Wood orienta hacia tiña de la cabeza. Se utilizan pinzas de depilar con las cuales se arrancan los pelos fácilmente y sin dolor (fig. 6-21, cap. 6). También es posible usar el escalpelo y raspar la superficie afectada.

Es necesario obtener la muestra en el límite entre la región sana y la enferma, sobre todo de la región subungueal o de la uña en sí. Deben obtenerse partículas finas mediante raspado con hoja de bisturí o cucharilla. Cuando hay perionixis, es necesario recolectar escamas de la región periungueal y, si hay pus, puede sembrarse con el empleo de una pipeta o un hisopo que puede conservarse húmedo al colocarlo en suero fisiológico.

Exudado de mucosas

Se utilizan asas de alambre de platino rectas o redondas o de preferencia hisopos. Si el análisis no es inmediato, estos últimos se colocan en suero fisiológico y se refrigeran hasta procesar la muestra, de preferencia con algún antibiótico para evitar la reproducción bacteriana. Si se trata de exudado vaginal, la paciente no debe estar menstruando, no ha de asearse ni utilizar medicamentos por vía vaginal al menos en 24 horas; para obtener muestras se coloca a la enferma en posición ginecológica, se introduce el espejo vaginal sin lubricante y se recolecta la muestra. En uretra, conjuntiva y conducto auditivo externo, se utiliza un hisopo y la muestra recolectada se envía al laboratorio.

Pus y líquidos patológicos (líquido cefalorraquídeo [LCR], líquido pleural, orina)

Se deben obtener las muestras con técnica estéril y sembrar una cantidad suficiente (0.5 ml); en abscesos, si es posible, se punciona y aspira con una jeringa; se levantan las costras y se deposita la muestra en tubos estériles. En LCR y orina, conviene centrifugar la muestra a 2 000 revoluciones por minuto (rpm) por 20 min; luego, con una pipeta Pasteur estéril, se separa con sumo cuidado el sobrenadante y se pasa a un tubo estéril; el sedimento se utiliza para las pruebas diagnósticas. En el pus se buscan levaduras, filamentos y granos. En LCR, se utiliza tinta china para detectar *Cryptococcus* (fig. 21-4, cap. 21).

Expectoración

Se utiliza un desinfectante bucal o solución de Lugol o violeta de genciana al 1%. La muestra no debe dejarse mucho tiempo a la temperatura ambiente. Se examina una gota sin homogeneizar o se agita con agua estéril y perlas de vidrio. Ante la sospecha de micosis pulmonar, es preferible obtener una muestra bronquial por broncoscopia; esto permite aspirar secreciones y realizar estudios histopatológicos. En esputo y lavados bronquiales, se aconseja la digestión y la concentración de los productos: a 20 ml se añaden 10 ml de pepsina a 1%, se incuba dos horas a 37°C y se centrifuga a 2 000 rpm durante 30 min. También se pueden digerir con hidróxido de sodio o *N*-acetilcisteína y ditiotreitol (mucolítico). Se decanta el sobrenadante y el sedimento se utiliza para las pruebas de diagnóstico.

Heces

Se recolectan en un recipiente estéril. Para investigar *Candida* o *Geotrichum*, quizá baste un pequeño volumen obtenido con un hisopo rectal. En un portaobjetos, se dilacera un volumen reducido sobre una gota de agua estéril o lactofenol, y se coloca el cubreobjetos.

Sangre

Para hemocultivo ésta ha de citratarse, heparinizarse y desfibrinarse con perlas de vidrio o con el anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en la misma proporción que para la biometría hemática. Se inoculan 2 a 5 ml de sangre en matraces con 100 ml de caldo glucosado de infusión de cerebro-corazón y se incuban a 37°C. En reacciones de precipitación o fijación de complemento, se utiliza suero obtenido después de la retracción del coágulo. A 10 ml de suero, se añaden unas gotas de timerosal ("Merthiolate") al 1% o de azida de sodio al 5%; luego de separar el suero, éste se debe conservar en congelación.

Frotis

Puede ser útil en pus, exudados y otros líquidos como expectoración; se fijan los especímenes en un portaobjetos mediante calentamiento ligero o poniendo dos gotas de alcohol. Se puede utilizar tinción de Gram, azul de metileno, Giemsa, PAS o Papanicolaou (fig. 23-3, cap. 23).

Biopsia de tejidos u órganos

Del fragmento obtenido, es posible colocar una parte en formol al 10% o en solución de Bouin y otra en un tubo estéril para cultivo, de preferencia con una solución fisiológica o en agua con glicerina al 25% y, si no es actinomiceto, con un antibiótico antibacteriano. Se machaca la suspensión en un mortero y se siembra. Conviene inocular directamente un animal de laboratorio a la vez; éste se sacrifica a los 15 días y se siembran los órganos, lo cual facilita el aislamiento puro.

El estudio anatomopatológico de las micosis superficiales no tiene utilidad práctica, pues los hongos se ubican en la capa córnea (fig. 7-11, cap. 7), por lo cual se encuentran más fácilmente en un análisis directo, y no generan reacción celular o es mínima, salvo cuando profundizan (granuloma tricofítico).

En las micosis subcutáneas o sistémicas, dicho estudio es muy importante o indispensable. La reacción inflamatoria y las alteraciones hísticas son inespecíficas pero orientadoras; el hongo casi siempre está presente y se observa en su fase parasitaria (figs. 13-15, cap. 13 y 14-17, cap. 14).

La tinción sistemática se lleva a cabo con hematoxilina y eosina, importante para valorar el tipo de reacción en los tejidos, que puede ser: congestiva con vasodilatación, edema, exudados y depósitos de fibrina; purulenta, con cúmulos de polimorfonucleares, o más a menudo granulomatosa con histiocitos, células gigantes de tipo cuerpo extraño o de Langhans, rodeadas por linfocitos y plasmocitos. Estos últimos pueden alterarse y dar lugar a cuerpos de Russel. Los granulomas son sensibles de combinarse con una zona purulenta o presentar una zona central necrótica (fig. 18-10).

El nódulo (granuloma) micótico (fig. 5-3) propio de las micosis profundas se presenta con cuatro zonas características: 1) un centro purulento, donde se encuentra el parásito; 2) una corona de histiocitos con cierta distribución en palizada; 3) una zona granulomatosa, y 4) fibrosis importante. Según la micosis, quizá predomine cualesquiera de estas zonas o tal vez haya una afinidad particular (vascular en mucormicosis) (fig. 22-9, cap. 22).

En la técnica de PAS, se utiliza ácido peryódico de Schiff (Hotchkiss Mac Manus), colorante con gran afinidad por mucopolisacáridos y, como consecuencia, elegible para membranas fúngicas, que se observan de color rojo en un

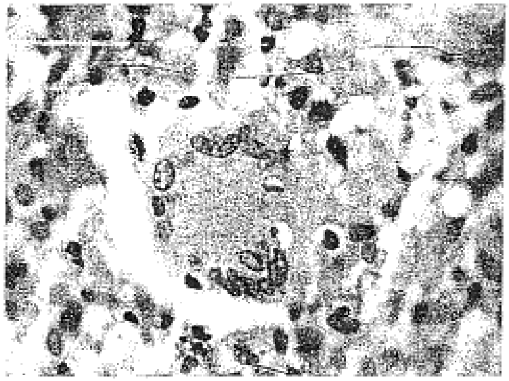


Fig. 5-3. Nódulo micótico, célula gigante multinucleada tipo Langhans y levadura (PAS 40×).

fondo verde (fig. 16-11, cap. 16). La impregnación argéntica con nitrato metenamina de plata (Gomori-Grocott) colorea intensamente de negro las paredes del hongo, no así las fibras reticulares (fig. 18-10, cap. 18).

La tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) o el método ZN modificado de Kinyoun es útil en actinomicetos; los granos o los cultivos de *Nocardia* muestran resistencia parcial al ácido y *Actinomyces* no es resistente (figs. 24-5, cap. 24 y 25-2, cap. 25). La tinción de Gram o de Ziehl-Gram se usa para teñir filamentos actinomicóticos. Es posible combinar impregnación argéntica con mucicarmín para *Cryptococcus*. Casi nunca se usa Giemsa.

El diagnóstico de micosis se puede confirmar si se encuentran las estructuras micóticas y, si éstas son muy específicas, se llega a identificar la especie (*Actinomadura madurae*) (fig. 12-22, cap. 12). Los hongos se presentan en forma de filamentos, levaduras y esporangios; se agrupan de cinco maneras:

1. Filamentos apelotonados en colonias densas o granos (aspergiloma, micetomas, actinomicosis) (figs. 12-20, cap. 12; 23-1, cap. 23 y 24-5, cap. 24).
2. Exclusivamente filamentos (aspergilosis, nocardiosis, ficomicosis) (figs. 22-9, cap. 22; 23-1, cap. 23 y 25-3, cap. 25).
3. Exclusivamente levaduras (blastomicosis [fig. 19-7, cap. 19], histoplasmosis [fig. 17-6, cap. 17], criptococosis [fig. 21-8, cap. 21]).
4. Levaduras y filamentos a la vez (candidosis [candidiasis]) (fig. 20-22, cap. 20).
5. Presencia de esférulas o esporangios (coccidioidomicosis [figs. 16-9 y 16-10, cap. 16], rinosporidiosis [fig. 30-3]).

En ocasiones se observa fenómeno de Splendore-Hoeppli, en el cual las estructuras fúngicas están rodeadas de material eosinófilo fibrinoide con distribución radiada, que corresponde a una reacción entre antígeno y anticuerpo (fig. 13-15, cap. 13). Ese material forma las clavas en granos actinomicóticos causados por *Nocardia* y *Actinomyces* (figs. 12-20, cap. 12 y 24-5, cap.24); en esporotricosis, rodea a una levadura y da lugar al cuerpo asteroide; en conidiobolomicosis es muy característico y rodea a un filamento (fig. 22-15, cap. 22). Sin embargo, puede ser un elemento inespecífico y presentarse en cualquier hongo o parásito.

Es importante la identificación correcta de cuerpos extraños (algodón, cristales, calcificaciones) y, si es posible, utilizar luz polarizada para definirlos mejor, ya que pueden simular estructuras micóticas; por ejemplo, los tofos gotosos se confunden con granos de micetoma; los filamentos de fibrina, con filamentos actinomicéticos; los cuerpos de Russel, con levaduras, y otros parásitos, como *Leishmania*, con *Histoplasma* (fig. 17-6, cap. 17). Es importante no considerar como patógenos los hongos saprófitos que se adhieren a, o se desarrollan en, los especímenes para estudio anatomopatológico (porosporas). Se debe recordar que una micosis no siempre es primitiva y que puede desarrollarse a partir de procesos neoplásicos, infecciosos o metabólicos.

Cada frasco debe etiquetarse debidamente con el nombre, la edad y el número de expediente del enfermo; nombre del médico o laboratorio; diagnóstico clínico; evolución; terapéutica, y tipo de prueba practicada. Si se envían las muestras a distancia, es necesario evitar el rompimiento del frasco.

Análisis directo

Es sencillo, rápido y barato. Permite observar al hongo sin modificaciones y cuantificar la cantidad de elementos. Se efectúa a partir de productos anatomopatológicos, como escamas, pelos y exudados, así como expectoración u otros líquidos. Para obtener los primeros, se utiliza un asa de platino y, para los segundos, una pipeta Pasteur.

Los elementos fúngicos se observan al microscopio con la lente de aumento débil o mediano; en estado fresco, varían de 2 a 20 micras de diámetro. En general los hongos patógenos son escasos, pero los oportunistas son muy abundantes.

Los exudados se observan de manera directa o se pone una gota de agua destilada o solución fisiológica, pero es más conveniente usar solución de Lugol (solución yodo yodurada) pues da cierta coloración a los elementos parasitarios demasiado pálidos (fig. 12-5, cap. 12).

Yoduro de potasio 2 g
Yodo cristalizado 1 g
Agua destilada 300 ml
Sig.: solución de Lugol

Para *Cryptococcus* (fig. 21-4, cap. 21), se utiliza tinta china en solución con agua destilada (1:1 o 1:2).

Las muestras con queratina, como pelos y escamas, son difíciles de observar, por lo que deben utilizarse sustancias aclarantes para facilitar el estudio. Los elementos anatomopatológicos se colocan con una gota de la solución, se cubren con un cubreobjetos y se observan a los 5 a 10 min (figs. 6-20, 6-21, cap. 6 y 9-4, cap. 9). El aclaramiento es más intenso si se calienta un poco la laminilla, pero esto también destruye el material biológico con mayor rapidez y la precipitación del mismo produce muchos artefactos (fig. 5-4).

Se utilizan como reactivos solución de potasa o sosa al 5 a 40%, a la que puede añadirse glicerina para mejorar el aclaramiento y evitar la desecación, o dimetilsulfóxido (DMSO) al 40%, que da aclaramiento más rápido, sobre todo en uñas. Con esta solución, el análisis se realiza en pocos minutos y ni siquiera es necesario calentar la laminilla.

KOH 30 g
Agua destilada 70 ml
Sig.: solución de potasa al 30%
NaOH 30 g
Agua destilada 70 ml
Sig.: solución de sosa al 30%
KOH 20 g
DMSO 40 ml
Agua destilada 60 ml
Sig.: solución de DMSO

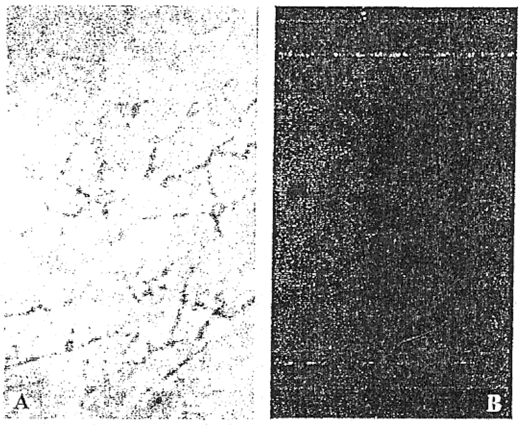


Fig. 5-4. Artefactos en el examen directo. *A*, mosaico tricofítico; *B*, gotas de grasa.

Los cristales de KOH deben añadirse lentamente al agua y agitar hasta la disolución, pues la mezcla produce calor.

Con solución de lactofenol el aclaramiento es más lento y la observación, más retrasada, pero también permite conservar mejor la integridad de los elementos durante mayor tiempo, por ejemplo pelos.

Cristales de fenol 20 g
Ácido láctico 20 ml
Glicerina 40 ml
Agua destilada 20 ml
Sig.: lactofenol de Amann

Los cristales de fenol se disuelven calentando un poco y se puede agregar:

Azul de metileno 0.075 g
Sig.: lactofenol azul de algodón (azul de lactofenol)

El sulfito de sodio aclara rápidamente, debe observarse antes de tres horas y casi no genera artefactos, pero como la solución es higroscópica, es imposible usarla luego de dos meses.

Sulfito de sodio 10 ml
Agua destilada 75 ml
Alcohol de 80 grados 25 ml
Sig.: sulfito de sodio al 10%

El laurilsulfato de sodio aclara lentamente y no tiene actividad antifúngica, por lo que el material utilizado para observación directa se puede cultivar; debe observarse antes de tres horas.

Laurilsulfato de sodio 5 g
Agua destilada 95 ml
Sig.: laurilsulfato de sodio al 5%

Fijación de escamas

Permite conservar por tiempo indefinido para un análisis directo; se utiliza sobre todo en la enseñanza. Se coloca una capa delgada de albúmina de Meyer sobre un portaobjetos. Con la ayuda de una aguja de disección, se colocan encima algunos fragmentos de escamas, pelos o raspado de uñas; se dejan secar a la temperatura ambiente toda la noche o una a dos horas a 37°C, y quedan listos para teñirse.

El análisis directo en caso de dermatofitosis muestra filamentos refringentes que confirman el diagnóstico (fig. 6-20, cap. 6), y en candidosis (candidiasis), filamentos, o levaduras, o ambos (fig. 20-15, cap. 20). En onicomicosis, en ocasiones se encuentran masas fúngicas que se denominan dermatofitoma (fig. 5-5); su observación o la de cualquier estructura fúngica en examen directo se visualiza mejor con negro de clorazol. En el resto de las micosis las imágenes son específicas, por ejemplo en coccidioidomicosis, esférulas (fig. 16-9, cap. 16), y en paracoccidioidomicosis, levaduras multigemantes (fig. 18-7, cap. 18).

Entre los artefactos que pueden desorientar se encuentran: el mosaico fúngico o tricofítico que simula filamentos y se produce por los límites de las paredes de los corneocitos o por depósitos de cristales o lípidos; éstos desaparecen al añadir agua a la preparación (fig. 5-4). También originan confusión los pliegues de las escamas. Las fibras de algodón simulan filamentos, pero tienen calibre irregular y extremos deshilachados. Los depósitos de grasas (pomadas, cremas) semejan levaduras. A veces se encuentran conidios pigmentados de hongos saprófitos, como las porosporas (figs. 3-27, 3-37 y 3-38, cap. 3).

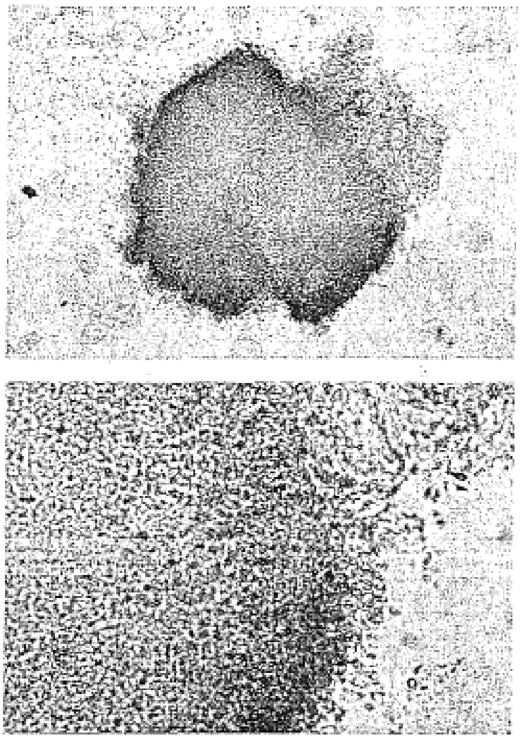


Fig. 5-5. Dermatofitoma (negro de clorazol 10 y 40×).

Análisis directo con fluorescencia (fig. 5-6)

Se utiliza blanco de calcoflúor bajo el microscopio de fluorescencia (410 a 450 nm) que sirve para hacer evidentes los hongos dada la presencia de quitina. En un portaobjetos, se coloca una gota de solución de KOH con una gota de la preparación y se coloca un cubreobjetos, se calienta ligeramente y se examina. Se puede diluir también 1 a 10 en solución acuosa de azul de Evans al 0.05% como coloración de fondo. Los hongos se manifiestan al unirse a polisacáridos, como celulosa y quitina. Se observan hifas, seudohifas y levaduras, pero es imposible ver endosporas de *C. immitis*.

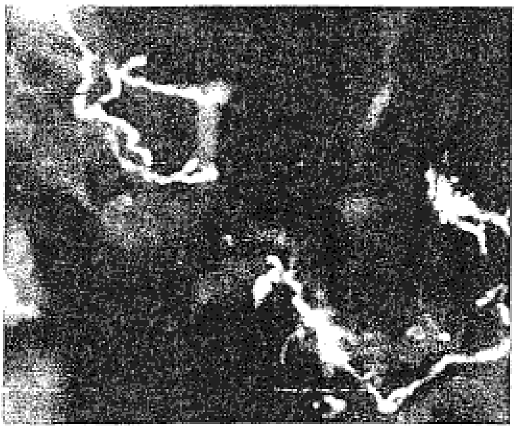


Fig. 5-6. Filamentos bajo microscopio de fluorescencia.

CULTIVO

Es la siembra de los productos anatomopatológicos en los medios idóneos, y casi siempre se realiza en laboratorios especializados. Las muestras se pueden recolectar con un hisopo estéril o con el asa de platino previamente calentada al rojo y enfriada en el medio de cultivo, lo cual facilita la adherencia en el caso de pelos y escamas. En general, se colocan los especímenes sobre la superficie del medio de cultivo y se conservan a temperatura ambiente (26 a 27°C); en caso de micosis profundas, es mejor a 30 a 37°C. Las levaduras se siembran con técnica de zig zag (fig. 28-3, cap. 28).

Los pelos y las escamas se disponen en fragmentos en diferentes puntos de la superficie del medio; quizá sea útil sembrar cerca de la pared de vidrio para observar el cultivo a través de la misma. Algunos colocan los productos anatomopatológicos en alcohol y los enjuagan antes de sembrar.

En líquidos, heces y pus, se debe sembrar aproximadamente 0.5 a 1 ml por tubo.

Las levaduras se desarrollan en 24 a 48 horas, y los contaminantes, en dos a cuatro días, pero la mayoría de los hongos patógenos requiere una a dos semanas.

Para observar al microscopio las levaduras, basta tomar una asada del cultivo y observarla con cualquier colorante aunque se prefiere azul de lactofenol. En hongos filamentosos, se puede usar una aguja y desmenuzarlos, o bien se utiliza cinta adhesiva transparente ("Scotch tape") que se coloca suavemente sobre la superficie del medio de cultivo y luego se deposita sobre un portaobjetos, donde previamente se ha vertido una gota del lactofenol; algunos utilizan la solución de Albert:

Azul de toluidina	0.15 g
Verde malaquita	0.2 g
Ácido acético glacial	1 ml
Alcohol de 96 grados	2 ml
Agua destilada	110 ml
Solución stock	10 ml
Glicerina	3 ml
Agua destilada	20 ml
Sig.: solución de Albert	

La observación *in situ* es factible en *Candida* y *Trichophyton verrucosum* para ver clamidosporas, y en *T. soudanense* para hallar hifas reflexivas (fig. 6-34, cap. 6). Se coloca la placa de Petri invertida sobre la platina del microscopio, o se puede cortar un fragmento del agar con la colonia incluida y luego calentarse o presionarse ligeramente antes de observar al microscopio. Si se cuenta con dermatoscopio se puede utilizar en lugar del microscopio.

Técnica de resiembra

Se recolecta con el asa de platino un fragmento de la colonia y se deposita en el otro tubo. Sirve para conservar la cepa.

Cultivo en lámina o microcultivo

El material necesario consta de portaobjetos, cajas de Petri, caballetes de vidrio en U dentro de estas últimas y agua, todo estéril. Se toma una caja de Petri con un caballete (si no están estériles se pasan por la flama). Se depositan 5 ml de agua en la caja, que evitan la desecación posterior. Se coloca un portaobjetos sobre el caballete y con una pipeta estéril se pone una capa de gelosa en la superficie de la laminilla y se reaspira para minimizar el espesor de la capa. Se siembra en el centro un fragmento del cultivo y se incuba a la temperatura seleccionada.

Luego del desarrollo suficiente del cultivo, se retira el exceso de gelosa, se pone una gota de azul de lactofenol, se cubre con una laminilla, se sella y se examina.

Hay dos variedades de esta técnica:

1. **Lámina desecada.** Tras retirar el exceso de gelosa, se seca el cultivo a 37°C, se fija con una gota de alcohol absoluto, se colorea con azul de algodón, se deshidrata con alcohol, se enjuaga con tolueno y se monta con resina.
2. **Cuadrado de gelosa.** El cultivo se realiza en el punto medio de los cuatro lados de un pequeño cuadrado de gelosa de Sabouraud (1.5 cm de lado y 2 mm de espesor) que se coloca en el portaobjetos poniendo encima el cubreobjetos (fig. 5-7). Después del crecimiento del hongo se retiran el cubreobjetos y la gelosa. De esta manera, los filamentos y los órganos de reproducción quedan unidos al cubreobjetos y el portaobjetos. Ambas partes se montan con azul de algodón, se sellan y examinan al microscopio.

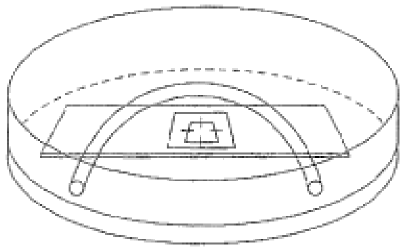


Fig. 5-7. Representación gráfica de un microcultivo.

Otra técnica de tinción consiste en quitar el medio de cultivo, luego se seca el portaobjetos en la estufa a 37°C durante 24 horas, y se colorean de la siguiente manera: se agrega alcohol-éter y se deja secar. Se cubre con eritrosina por espacio de 15 min máximo. Se lava en un recipiente con agua. Se seca cerca de la flama, se agrega azul de triptano durante 5 min, se lava con agua. Se pasa sucesivamente por: alcohol de 30, 70 y 96 grados; alcohol absoluto; acetona, y xilol. Antes que este último seque, se pone bálsamo de Canadá y se monta.

Cultivo sobre pelo o método del anzuelo

En una caja de Petri, se pone tierra húmeda y se depositan pelos o cabellos. Este procedimiento permite aislar dermatófitos del suelo y estudiar sus formas sexuadas.

Ataque del pelo *in vitro* (órganos perforadores)

En una caja de Petri, se colocan 25 ml de agua estéril y se agrega 0.1% de extracto de levadura. Se depositan pequeños fragmentos de 1 cm de pelo rubio o de niño; se siembra el hongo por estudiar. Se examinan periódicamente los pelos con azul de lactofenol. Si hay órganos perforadores, se observan como digitaciones perpendiculares a su eje. Es útil en dermatófitos; *Trichophyton mentagrophytes* los produce, no así *Trichophyton rubrum* (fig. 6-22, cap. 6).

AUXONOGRAMA Y ZIMOGRAMA

En levaduras, éstos son importantes principalmente para definir la especie con base en las características fisiológicas; para sembrar la cepa problema se hace una suspensión en solución salina estéril.

Auxonograma

Es la utilización o la asimilación de alimentos con carbono o nitrógeno. Los métodos son variantes de la técnica de Beijerinck. El material usado comprende cajas de Petri estériles de 15 cm de diámetro con medio para auxonograma. Se usa el medio sin carbono para estudiar alimentos que contienen este último y sin nitrógeno para alimentos nitrogenados.

Medio de Lodder modificado (auxonogramas)

1. Asimilación de azúcares:

Celosa lavada	20 g
Sulfato de amonio	2 g
Fosfato monopotásico	1.5 g
Sulfato de magnesio	0.25 g
Biotina	10^8 U
Tiamina	10^6 U
Piridoxina	10^6 U
Ácido nicotínico	10^6 U
Pantotenato de calcio	10^6 U
Inositol	10^5 U
Oligoelementos (solución de Berthelot)	10 gotas
Agua bidestilada	1 000 ml

Medio de Lodder y Bastide

Fosfato dipotásico	1 g
Sulfato de magnesio	0.5 g
Sulfato de amonio	5 g
Agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Se utilizan pequeños discos de papel filtro de 1 cm de diámetro que se impregnan con dos gotas de solución al 20% de la sustancia por estudiar (glucosa, galactosa, maltosa, sacarosa, lactosa, rafinosa, trehalosa, celobiosa) y se desecan en la estufa.

2. Asimilación de nitrógeno:

Mismo medio anterior, sin sulfato de amonio con 20 g de glucosa pura. Se utiliza para probar sulfato de amonio y KNO_3. Se coloca en la caja de Petri el medio de cultivo sin el alimento que se desea probar y se siembra en toda la superficie una suspensión de levaduras. Los discos se colocan en círculo en la superficie de la gelosa. Normalmente, en ausencia de un componente esencial, ningún cultivo se desarrollará en el medio, pero habrá crecimiento del hongo alrededor del disco que contiene el alimento carbonado (p. ej., glucosa) o nitrogenado, utilizable por el hongo.

Una variante es el medio de extracto de levaduras para asimilación de azúcares, usado para identificar levaduras:

Extracto de levadura ("Yeast nitrogen base")	0.67 mg
Agar noble	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Se esteriliza este medio base y se añaden discos o comprimidos impregnados con los azúcares por estudiar.

Zimograma

Es la fermentación de azúcares. Se cultiva la levadura en un medio líquido con un glúcido y un indicador coloreado. Se emplean tubos de hemólisis Ivan-Hall, con un estrechamiento y una perla de vidrio que actúa como válvula. Se utiliza medio de agua peptonada con el indicador (indicador de Andrade). Con técnica estéril, se agregan unas gotas de solución al 30% del azúcar elegido; si hay viraje del indicador, señala acidificación; la aparición de una burbuja debajo de la perla de vidrio indica formación de gas.

Medio de Marcelou-Kinti, para fermentación rápida de azúcares

Agar	9 g
Peptona	10 g
Púrpura de bromocresol	0.04 g
Cloranfenicol	0.5 g
Agua destilada	1 000 ml

Se remoja el agar en 900 ml de agua 24 horas; luego se añade la peptona. Se calienta a 110°C durante 10 min. Se agrega el indicador de bromocresol y el cloranfenicol y se afora a 1 000 ml. El pH se ajusta a 7 con bicarbonato de sodio al 10%. El medio queda de color púrpura o violeta.

Para esta prueba de fermentación se preparan soluciones al 30% de glucosa, maltosa, rafinosa, galactosa, lactosa, sacarosa y trehalosa; luego se impregnan discos de papel filtro que se colocan en tubos de hemólisis y se añade el hongo por estudiar en solución fisiológica. El medio previamente derretido en baño María se distribuye a 45°C. Se tapan los tubos y se colocan a 37°C durante 24 a 48 horas. Si hay fermentación, el medio se decolora.

ESTUDIO DE LAS NECESIDADES VITAMÍNICAS

Al medio base se le agregan todas las vitaminas, salvo la que se desea estudiar. Los tubos se incuban con un fragmento del cultivo o con una suspensión de esporas o levaduras. No se observa crecimiento en el tubo donde falta una vitamina indispensable.

Medio base:

Glucosa tratada con carbón activado	20 g
Asparagina sintética	1 g
(o hidrolizado de caseína sin vitaminas)	10 g
Gelosa lavada	20 g
Oligoelementos (solución de Berthelot)	10 gotas
Fosfato monopotásico	1.5 g
Sulfato de magnesio	0.25 g
Agua destilada	1 000 ml

Se añaden al medio las vitaminas siguientes:

Biotina	10^9 U
Tiamina	10^5 U
Ácido nicotínico	10^6 U
Inositol	10^5 U
Piridoxina	10^6 U
Pantotenato de calcio	10^6 U

Las soluciones de las vitaminas se preparan como sigue:

En 100 ml de agua destilada se colocan 250 mg de inositol, 10 mg de tiamina, o 150 mg de histidina. Se esterilizan en autoclave a 120°C 10 min. Se agregan 20 a 100 ml de la solución base y se coloca en tubos. El hongo se siembra en un tubo con vitaminas y en otro sin ellas. En el comercio se conocen como "Agar Trichophyton" y se numeran del uno al siete, el primero no tiene vitaminas.

SÍNTESIS DE UREASA

Se realiza por alcalinización debido a la formación de carbonato de amonio y se manifiesta por viraje del indicador de pH. Se utiliza medio urea-indol (que se usa para diferenciar enterobacterias). A 37°C el rojo fenol, de color amarillo, vira a rojo-violeta en tres a seis horas (*Cryptococcus*).

Para dermatófitos se utiliza como medio base:

Peptona	1 g
NaCl	5 g
KH_2PO_4	2 g
Glucosa	5 g
Gelosa	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Se funde la gelosa y se agrega rojo fenol (0.2% en etanol al 50%), 6 ml/L. Se esteriliza en autoclave 15 a 20 min a 115°C. Se deja enfriar a 50°C; bajo técnica estéril, se agregan 100 ml de una solución acuosa de urea al 20%, previamente esterilizada por filtración. En los tubos solidificados en posición inclinada se siembra un pequeño inóculo de la colonia y se incuba a 25 grados centígrados.

INOCULACIÓN EXPERIMENTAL

Se emplea en investigación, pero puede tener utilidad diagnóstica. Se usan conejos, ratas, ratones, cobayos y cricetos (hámsteres) dorados. Los hongos pueden ser inoculados por vía subcutánea (fig. 12-37, cap. 12), intravenosa, intraperitoneal, intratesticular e intracraneal. La presencia de lesiones es indispensable para asegurar la patogenicidad del hongo. Si después de un tiempo el animal no muere, se sacrifica. En la necropsia, se intenta obtener el cultivo del hongo inoculado (retrocultivo) y otra parte de los órganos se fija para estudio histopatológico.

Para la inoculación, se prepara una suspensión del hongo problema; se coloca en solución salina una concentración de alrededor de 100 mg/ml y se aplica mediante jeringa de insulina.

Inoculación plantar del ratón

Para hacerla con facilidad se sostiene firmemente la cabeza del animal, para lo cual se coloca al ratón sobre una pieza de malla de alambre y se inmoviliza al asir la cola y las orejas; se sostiene con firmeza la pata derecha, se inserta la aguja en el cojinete plantar y se inyectan 0.05 a 0.08 ml de la suspensión (fig. 12-37, cap. 12).

Inoculación intraperitoneal

Se sostiene al animal de la misma manera, se flexiona la cabeza y se elevan las patas para disminuir las posibilidades de lastimar las vísceras, se inserta la aguja en la línea media del abdomen y se inyectan 0.5 ml de la suspensión. Luego se buscan nódulos blanquecinos y se extirpan para el diagnóstico.

Inoculación intratesticular

Se presiona la cavidad abdominal para hacer visibles los testículos y se inyecta la suspensión.

Inoculación intracerebral

Se utiliza aguja calibre 26 o 27 de bisel corto; se anestesia al ratón de cuatro a cinco semanas de edad con éter o cloroformo; se inmoviliza la cabeza colocando los dedos índice y pulgar de la mano izquierda sobre las orejas. Se inyecta en la parte posterior del cráneo un poco a la derecha de la línea media hasta que se percibe un pequeño estirón; se inyectan lentamente 0.02 ml de la muestra; la muerte en las primeras 24 horas indica traumatismo por la inoculación.

Inoculación intravenosa

Es más sencilla en conejos. La suspensión se inyecta en las venas del pabellón auricular.

Inoculación superficial

Sólo se practica en el caso de dermatófitos. Se depila y escarifica la región abdominal del cobayo y se unta con miel de abeja que contiene el dermatófito.

REACCIONES INMUNOLÓGICAS

Dependen de algunos hongos patógenos y pueden ayudar al diagnóstico. Se dividen en pruebas de sensibilidad cutánea y en reacciones serológicas.

Pruebas de sensibilidad cutánea

Con estas pruebas, o intradermorreacciones, se investiga la inmunidad celular. Se llevan a cabo con la aplicación intradérmica de antígenos obtenidos de filtrados de cultivos o extractos de polisacáridos (fase filamentosa o levaduriforme) de los hongos, de micosis tanto superficiales como profundas. Se inyecta 0.1 ml de la solución en la cara anterior del antebrazo o en la región interescapulovertebral; la lectura se efectúa en 24 a 48 horas. La intensidad de la reacción se mide por el tamaño de la induración, no por el eritema. Una reacción positiva mide 5 mm de diámetro, una dudosa menos de 5 mm, y si no hay induración, es negativa (fig. 13-16).

Estas pruebas son auxiliares en el diagnóstico, el pronóstico o la valoración del estado inmunitario del huésped. Por ejemplo, una candidina positiva indica contacto previo con el hongo; la tricofitina es útil en dermatofitosis inflamatorias y profundas; una esporotricina positiva en presencia de lesiones clínicas es diagnóstica; la coccidioidina es una intradermorreacción altamente específica, una respuesta positiva indica infección; si hay lesiones importantes y es positiva, indica buen pronóstico pero si es negativa y se acompaña de títulos altos de anticuerpos fijadores de complemento, el pronóstico es malo. Algunas, como la histoplasmina y la paracoccidioidina, generan reacciones cruzadas entre sí.

Serodiagnóstico y detección de antígenos

El primero pone de manifiesto la presencia de anticuerpos. No ha habido gran perfeccionamiento de técnicas de diagnóstico serológico en micosis endémicas. En la detección de anticuerpos, se han usado mezclas crudas de antígenos que dan reactividad cruzada, y no se han estandarizado; en la búsqueda de antígenos, se han usado técnicas recombinantes. El estándar de oro es el cultivo, por ejemplo en histoplasmosis, aunque éste puede tardar varias semanas o ser negativo.

Las reacciones serológicas más conocidas son las de anticuerpos precipitantes o reacciones de precipitación. Éstas utilizan antígenos celulares (somáticos) y metabólicos, según provengan de machacados de cultivos o de filtrado de los mismos. Una de las técnicas utilizadas es la doble difusión en agar, la cual se practica en cajas de Petri que contienen gelosa (agar); en un lado se deposita el suero del paciente y, en el otro, el antígeno; la reacción antígeno-anticuerpo se manifiesta por líneas opacas de precipitación (fig. 17-7, cap. 17).

En la técnica de Ouchterlony, el suero por probar se coloca en un reservorio central, y los antígenos de modo radiado y a la misma distancia (fig. 5-8). En la técnica de gradiente, el suero se ubica en un surco central, y los antígenos, en depósitos laterales a diferente distancia (fig. 5-8).

Las técnicas de electrodifusión pueden ser inmunoelectroforesis y electrosinéresis. En la primera, se deposita en un portaobjetos una capa delgada de gelosa purificada en un amortiguador de Veronal; el suero problema se coloca en un surco central y, los antígenos, en dos perforaciones laterales; la separación electroforética de los antígenos se logra al colocar los electrodos en los extremos de la lámina y la lectura se efectúa en uno a cinco días (fig. 5-8).

En la electrosinéresis, se combina la electroforesis y la inmunoprecipitación entre los antígenos y los sueros que contienen los anticuerpos; las globulinas emigran al cátodo y, los antígenos, al ánodo. La lectura se hace en dos a cuatro horas. Este método puede llegar a constituir un importante recurso diagnóstico y de valoración de tratamiento.

Otra reacción serológica es la de anticuerpos aglutinantes de partículas de látex o colodión sensibilizadas con los antígenos respectivos; se emplean en *Candida* y *Cryptococcus*.

Los anticuerpos fijadores de complemento en general causan títulos débiles; en algunas micosis, como las coccidioidomicosis, aquéllos son muy útiles para establecer el pronóstico; los títulos altos indican mal pronóstico y, los bajos, bueno. Las pruebas de inmunofluorescencia indirecta se usan sobre todo en investigación; consisten en poner en contacto el suero del paciente

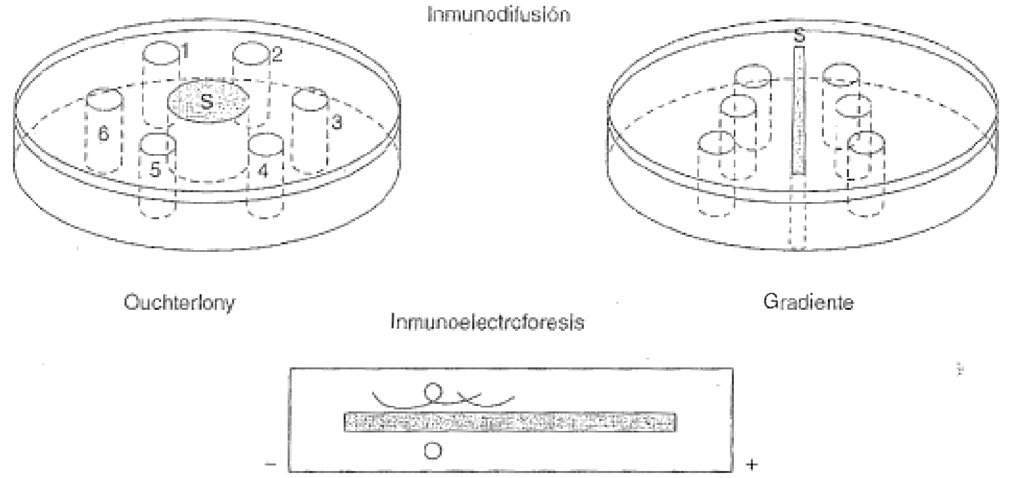


Fig. 5-8. Técnicas de precipitación en inmunoelectroforesis. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet L. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris: Maloine, 1979.)

y el antígeno en presencia de una sustancia fluorescente. Si hay anticuerpos específicos, éstos presentarán fluorescencia bajo un microscopio de luz ultravioleta; tal hecho permite cuantificar títulos más elevados de anticuerpos que con fijación de complemento.

Las técnicas inmunoenzimáticas que se usan ampliamente en otras enfermedades, se utilizan en investigación o en laboratorios muy especializados. Pruebas tales como el estudio inmunoabsorbente enzimático (ELISA), el Western blot, el radioinmunoanálisis (RIA), la electroforesis, la contrainmunoelectroforesis, o las pruebas de inmunofluorescencia se analizan de manera sucinta en los capítulos respectivos.

Hay anticuerpos monoclonales contra los componentes estructurales de los hongos patógenos más importantes (disponibles en el comercio "PA monoclonal-based latex particle agglutination" y ELISA para *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus*), su introducción ha desarrollado la detección de anticuerpos circulantes en pacientes inmunodeficientes y son la base potencial para nuevas pruebas de detección.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A FÁRMACOS

Es cada vez más necesaria la creación de estudios de sensibilidad para probar los antifúngicos en micosis sistémicas y nosocomiales, dado el aumento en el número de infecciones y la aparición de resistencia.

Las principales dificultades a las que se enfrentan los métodos actuales son: las variaciones en el pH, los diferentes tamaños del inóculo, el tipo de medio, tiempo y temperatura de incubación y, por supuesto, las grandes diferencias en pruebas para levaduras u hongos filamentosos. Debido a la falta de estandarización, los resultados son variables y la correlación de los resultados *in vitro* no es clara con los resultados *in vivo*. Para medir esta sensibilidad, se han utilizado los siguientes métodos: tubos germinativos, consumo de metabolitos, citometría de flujo, métodos basados en agar y dilución de caldos de cultivo. La mayoría son poco prácticos. Las técnicas de agar son fáciles de practicar y de bajo costo, pero tienen gran variación de resultados.

Los métodos de dilución son los más ampliamente usados y ya han sido estandarizados por el *National Committee for Laboratory Standards* (1995), pero están reservados para *Candida* y *Cryptococcus*; no hay métodos estandarizados para hongos filamentosos. La correlación entre los laboratorios que usan estos métodos es de 90% para anfotericina B, 75% para ketoconazol, 85% para 5-fluorocitosina y 88% para fluconazol, pero el método no es sensible para detectar resistencia a anfotericina B.

En la mayoría de los estudios publicados, se encuentra disparidad entre la concentración mínima inhibitoria (CMI) *in vitro* y la eficacia *in vivo*, pero los métodos estandarizados han mejorado la correlación. Con la creación de pruebas *in vitro* de métodos de dilución de caldos de cultivo (macrodilución) y estandarización del inóculo por espectrofotometría, hoy es posible correlacionar la CMI del fármaco con el resultado clínico.

La falla en la terapéutica se debe a la resistencia, que ha sido estudiada fundamentalmente en *Candida* y en particular a fluconazol. Se ha perfeccionado una técnica de dilución en CHROMagar-*Candida* usando platos impregnados de fluconazol para detectar mutantes resistentes e identificar las especies.

Prueba colorimétrica

Se basa en el uso de azul de Alamar para producir cambio de color de azul a rojo, cuando se reduce en presencia de un crecimiento microbiano. Las sales de tetrazolio pueden cambiar de color cuando se reducen, y para detectarlo se usa el espectrofotómetro.

La técnica de Heatley consiste en tomar una suspensión homogénea que contenga 2 millones de esporas, levaduras o fragmentos de filamentos por milímetro y distribuirla uniformemente en una caja de Petri que contenga Sabouraud. Se colocan en la superficie pequeños discos de papel filtro previamente impregnados 30 a 60 min con el medicamento por estudiar y secados a 37°C. Cuando se desarrolla el hongo, se miden las zonas de inhibición alrededor de los discos.

Las pruebas de contacto reproducen muy de cerca la actividad antifúngica *in vivo*. Se colocan fragmentos o pequeñas gotas de material anatomopatológico en una laminilla que tenga concavidades; se cubre el material con la solución antimicótica y se mantiene el contacto 1 a 10 min. Se enjuaga dos veces con agua destilada y los fragmentos se siembran en Sabouraud. El control se lleva a cabo con especímenes no procesados de esta manera. Se incuban durante el tiempo necesario para el crecimiento del hongo por estudiar. Una variante es colocar en los tubos con los medios de cultivo la sustancia antimicótica a diferentes concentraciones.

La prueba E (*E test Biodisk*) se ha usado con bacterias, es una banda impregnada con un gradiente definido del agente antimicrobiano a probar. Las bandas se ubican en el agar sembrado con el hongo a determinar. Si se presenta zona de inhibición, se lee en la escala impresa en la cinta lo que corresponde a la concentración del fármaco. Hay dificultades para medir derivados azólicos. Tal prueba quizá sea prometedora en la valoración de la CMI cuantitativa, es similar a las pruebas de disco-difusión y está comercializada.

Se preparan cuatro a cinco tubos con 9 ml de agua estéril. Para el primer tubo se calcula 1 g o 1 ml de sustrato, por ejemplo, suelo. Se homogeneiza y se pasa 1 ml al segundo tubo y así sucesivamente; de los dos últimos tubos se toma 1 ml y se vierte en cajas de Petri estériles, en éstas se vacían 20 ml de agar-patata-dextrosa fundido y enfriado a 45°C. En otras dos, se pone rosa de Bengala en las mismas condiciones y se homogeneiza por rotación sobre la mesa.

Para sustratos poco contaminados, se cortan en una caja de Petri fragmentos pequeños del material problema y se distribuyen sobre la superficie de otra caja con agar-patata-dextrosa igual que la anterior, se deja solidificar y se incuba a 28°C. Para hongos del medio ambiente, se colocan cajas de Petri con agar-patata-dextrosa y rosa de Bengala, se destapan y exponen al ambiente 5 a 10 min, se cubren y se observan a diario.

AISLAMIENTO DEL HONGO

El hongo patógeno debe ser aislado de otros microorganismos. Para las levaduras, se pueden agregar dos gotas de una mezcla de penicilina-estreptomicina (5 000 U/ml y 5 mg/ml) o emplear medios que contengan cloranfenicol (500 mg/L).

En hongos filamentosos, deben eliminarse las bacterias saprófitas al colocar la muestra antes de sembrarla en líquido de Raulin, pues tiene pH ácido e inhibe bacterias; también es posible ubicar la muestra en una solución con antibióticos antibacterianos (penicilina-estreptomicina-cloranfenicol) o situar dos tubos de la mezcla de antibióticos en el medio de cultivo, pues éstos se difunden bien; para muchos es más sencillo utilizar medios con antibióticos termoestables (cloranfenicol).

Es más difícil eliminar hongos saprófitos de los cultivos; para lograrlo, es factible incubar a 30 a 37°C (los hongos saprófitos banales se desarrollan con mayor lentitud a estas temperaturas); utilizar medios especiales para agentes patógenos, con sangre o vitaminas, o simplemente emplear medios con cicloheximida (Actidione).

Técnicas de aislamiento para líquidos, sólidos y ambiente

Se usa una técnica de dilución y vaciado en placa para sustratos líquidos, o sólidos muy contaminados.

IDENTIFICACIÓN DE LOS HONGOS

Al obtener el cultivo de un hongo se deben estudiar sus características macroscópicas, microscópicas y fisiológicas para definir el género y la especie.

Las características varían con el medio de cultivo, la naturaleza de los azúcares, la pureza de la peptona, el pH, el grado de humedad y la temperatura. Por eso es preferible utilizar siempre medio glucosado de Sabouraud para estudiar y comparar características estándar en las mismas condiciones de humedad y temperatura, evitando contaminaciones.

Morfología macroscópica

Se deben estudiar las siguientes características:

1. Forma y tamaño.
2. Color en la superficie o en el reverso.
3. Difusión del pigmento.
4. Coloración: blanca, rosada, gris, anaranjada, verde, rojiza, negra.
5. Textura: yesosa, glabra, terrosa, granulosa, vellosa, lanosa, cérea, cremosa.
6. Superficie: elevada o plana, levantamiento central.
7. Aspecto: plegado, radiado, cerebriforme, crateriforme.
8. Consistencia: dura, suave, firme, membranosa.
9. Rapidez de crecimiento: por ejemplo, las levaduras y los agentes oportunistas crecen en 24 a 48 horas, y los dermatófitos en 5 a 10 días.

Morfología microscópica

Pueden utilizarse los métodos que siguen:

1. **Análisis a través del tubo.** Se utiliza la lupa del microscopio, se observa el borde de crecimiento. Es un método poco preciso pero rápido.
2. **Análisis de un fragmento del cultivo.** Consiste en tomar un fragmento de la colonia, dilacerarlo y observarlo con azul de lactofenol. Es el método habitual, pero puede destruir los aparatos esporíferos y dificultar la identificación.
3. **Método de la cinta adhesiva transparente (Rush-Munro).** Es una variante de la técnica anterior y permite observar las estructuras fúngicas casi sin alteración. Se recorta un pequeño cuadrado de cinta y se adhiere a la parte terminal del asa de platino, se aplica después la parte adhesiva sobre la colonia y luego se coloca sobre un portaobjetos con una gota de colorante, se retira el asa, se añade otra gota de colorante, se pone un cubreobjetos y se observa al microscopio.
4. **Cultivo en lámina o microcultivo.** Es el más preciso y permite observar las estructuras fúngicas *in situ*. Consiste en obtener un cultivo sobre un portaobjetos y observar el hongo sin deterioro de su morfología (fig. 5-8).

En el estudio de los órganos fúngicos se deben estudiar:

1. Talo: filamentos o levaduras; grosor; bifurcaciones; presencia o ausencia de tabiques (micelio tabicado o cenocítico); color.
2. Esporas asexuadas y aparato conidiógeno.
3. Esporas sexuadas y estructuras donde se forman.
4. Cualquier formación anexa (ornamentaciones) (fig. 3-6, cap. 3).

Este estudio puede facilitarse utilizando contraste de fase.

PRESERVACIÓN Y CONSERVACIÓN DE CULTIVOS

Los laboratorios de enseñanza e investigación deben preservar una colección (*stock*) para disponer en el futuro de colonias típicas y atípicas de los hongos patógenos, así como de los agentes oportunistas. El objetivo de conservarlos es preservar su viabilidad, sin degeneración, variación ni mutación.

Se pueden mantener en agar, transfiriendo periódicamente a medios frescos inclinados. Para hongos filamentosos, es posible utilizar Sabouraud simple, agar-patata, extracto de malta, harina de maíz (*corn meal*), y para levaduras, Sabouraud y extracto de malta preferentemente; en caso de la fase levaduriforme de hongos dimorfos, se puede usar infusión de cerebro-corazón.

El método de agua destilada sirve para preservar más de un año, y hasta en 10 años se obtienen esporas fértiles, prácticamente sin cambios morfológicos ni fisiológicos. En un pequeño frasco de cristal con tapón de rosca y revestimiento de caucho, se añaden 2 a 4 ml de agua destilada, se esterilizan en autoclave y aquí se transfiere una parte de la colonia sin exceso de agar; se enrosca firmemente y se coloca un trozo de parafilm alrededor de la tapa; se pueden conservar a temperatura ambiente y en la oscuridad. Es cómodo, sencillo y barato.

La colonia se puede congelar en refrigeradores a menos de 70°C en agar o glicerol, se mantiene por más de un año; si se obtiene un inóculo, inmediatamente se debe regresar al congelamiento. Congelado en nitrógeno líquido, se conserva hasta cinco años. Para el sellado con aceite, se cubre la cepa con aceite mineral estéril (dos horas a 120°C); esta técnica es simple, barata y se prefiere para zigomicetos. Tal vez la técnica más conveniente es la de liofilización, pues permite conservar hongos hasta por 30 y 40 años. Como los tubos permanecen sellados, se elimina la posibilidad de contaminación.

OTROS TIPOS DE MICROSCOPIA

Contraste de fase

Se inserta un disco de cristal o placa de fase en la lente del objetivo para retirar los rayos luminosos que difractan a través de las estructuras fúngicas, resaltándolas con brillo de fase. Es muy útil para visualizar las estructuras de reproducción con mejor definición y para fotomicrografías elegantes.

Campo oscuro

Se invierte el sistema óptico y se observa una imagen brillante contra un fondo oscuro, lo cual permite precisar las características de las paredes celulares.

Microscopia electrónica

Se usa en investigación morfológica y fisiológica. No es muy útil en el diagnóstico.

BIOLOGÍA MOLECULAR EN MICOLOGÍA MÉDICA

Como la mayoría de los hongos patógenos son deuteromicetos y presentan características ambientales cambiantes, el uso de técnicas moleculares permite estudiar cualidades estables e inmodificables por el ambiente, como el DNA del gen y el ácido ribonucleico (RNA) molecular.

La mejor característica para discriminar individuos, cepas, especies, géneros y familias deberá ser en el futuro cercano la secuencia de nucleótidos de moléculas de DNA que llevan la información genética, e indican la distancia genética. Los estudios moleculares tienen aplicación práctica pues permiten distinguir un aislamiento de otro. Sin embargo, aunque estas técnicas se han perfeccionado en un tiempo relativamente corto y, en ocasiones, son fundamentales en el diagnóstico, es dudoso que en la rutina diaria puedan suplir los métodos morfológicos tradicionales. Por otra parte, hay que tener cautela con su uso, pues la simple amplificación del DNA en enfermedades por levaduras, como pitiriasis versicolor, no necesariamente es diagnóstico de infección; en cambio en onicomicosis con cultivos negativos, el procedimiento podría indicar si se trata de un dermatófito o de un moho oportunista, como *Fusarium*.

Las técnicas genéticas utilizadas en la identificación de especies y géneros de hongos comprenden: el polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP, por sus siglas en inglés, *restriction fragment length polymorphism*) del DNA mitocondrial (mtDNA), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés, *polymerase chain reaction*), el análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción de regiones amplificadas por PCR (PCR-RFLP), el análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de DNA amplificado por PCR (PCR-SSCP), o el análisis de polimorfismo del DNA amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD, por sus siglas en inglés, *random amplified polymorphic DNA*). También en combinación con otros métodos, como la electroforesis en geles de agarosa y la transferencia a membranas de DNA (Southern blot) o la de RNA (Northern blot). Se han creado herramientas de gran utilidad tanto para estudios genéticos y filogenéticos, como para estudios epidemiológicos y diagnósticos de los hongos patógenos involucrados en las infecciones micóticas.

Hibridación

Las moléculas de DNA o RNA sintético son muy utilizadas como "sondas" en ingeniería genética para detectar, vía hibridación del ácido nucleico, las secuencias específicas de DNA o RNA. El procedimiento general es marcar el ácido nucleico sonda, generalmente con fosfato radiactivo y dejar que la sonda de cadena sencilla hibride con ácido nucleico monocatenario derivado del DNA donado. Por apareamiento específico de bases complementarias, dos polinucleótidos de cadena sencilla sólo se hibridarán si son totalmente complementarios.

Reacción en cadena de la polimerasa

El gran éxito obtenido a mediados del decenio de 1980 por Kary Mullis consistió en lograr *in vitro* gran número de copias de fragmentos específicos de DNA, basándose en un principio muy sencillo: la utilización de mecanismos similares a los usados por la propia célula en la replicación del DNA durante la división celular. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) consiste en la repetición cíclica de tres etapas: 1) desnaturalización del DNA bicatenario presente en la muestra para separar las dos cadenas, mediante la aplicación de temperaturas mayores de 90°C; 2) unión específica de los cebadores (oligonucleótidos sintéticos) a las cadenas sencillas mediante complementariedad de bases. La temperatura a la que se realiza esta unión (Ta, por sus siglas en inglés, *annealing temperature*) es muy importante para controlar la especificidad de la reacción. La Ta depende de la composición de bases y del tamaño de los cebadores que se unen cada uno a una cadena diferente, delimitando la secuencia de nucleótidos que se pretende amplificar. La selección de dichos cebadores constituye uno de los puntos más críticos de la prueba de PCR, y 3) extensión de la cadena de DNA a copiar a partir de los cebadores, utilizando los nucleótidos presentes en la solución. Dicha extensión la lleva a cabo la enzima polimerasa de DNA, que inicia su actividad tras reconocer la unión de los cebadores a las cadenas de la muestra.

La polimerasa utilizada inicialmente, procedente de *Escherichia coli*, se desnaturalizaba cuando se sometía a temperaturas mayores de 90°C durante la primera etapa de cada ciclo y, por tanto, había que reponerla al inicio de cada fase de extensión. Sin embargo, hoy en día se utilizan enzimas termoestables como la polimerasa de Taq, procedente del microorganismo termófilo *Thermus aquaticus*. La cantidad de copias de la secuencia de DNA delimitado por los cebadores se incrementa exponencialmente, debido a que las nuevas copias también sirven como patrones en los subsiguientes ciclos. La técnica de PCR presenta, sin embargo, una limitación: es necesario conocer parte de la secuencia que se quiere amplificar, al menos aquellas zonas en las que se unirán los cebadores.

Se ha usado en *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*, especies de *Aspergillus*, *Hortaea werneckii*, *B. dermatitidis* y especies de *Malassezia*. Hay algunas disponibles en el comercio (Accuprobe, Gen-probe) y para su implementación se requieren porciones muy pequeñas de la colonia (1 a 2 mm^2) y la utilización de un luminómetro. Este método es útil en la identificación de hongos patógenos, pero está limitado su uso en patógenos tisulares.

Polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción

Esta técnica, conocida como técnica RFLP, permite diferenciar distintos microorganismos mediante el análisis de patrones de bandas, derivados de la rotura de su respectivo DNA. Estos patrones, conocidos como perfiles de restricción del DNA, se originan debido a la actividad de las enzimas endonucleasas de restricción. Cuanto menor sea el tamaño de la secuencia nucleotídica, mayor será el número de fragmentos que se generen.

Las endonucleasas de restricción se denominan con tres o cuatro letras que proceden del nombre de la bacteria en la que se han aislado (p. ej., la enzima Eco procede de *Escherichia coli*) y además se le añade un número romano (Eco RI, Eco RII, Eco 47III), debido a que se pueden encontrar varias enzimas de restricción diferentes, que reconocen distintas secuencias nucleotídicas en la misma bacteria.

Los fragmentos se pueden separar mediante electroforesis en gel de agarosa, obteniéndose perfiles de restricción característicos. Los perfiles dependerán de la enzima de restricción usada así como del DNA utilizado (DNA nuclear [nDNA] o mtDNA), aunque el más utilizado es el mtDNA. La comparación entre los perfiles permitirá diferenciar varias especies entre sí o incluso en poblaciones dentro de una misma especie.

Este método se usa para identificación, clasificación o tipificación. Se ha aplicado mucho en hongos dematiáceos. Con base en estas secuencias, se supo que el agente patógeno asexual *S. schenckii* liga filogenéticamente con el género sexuado *Ophiostoma*; también se han investigado filogenéticamente especies de *Candida* y *Blastomyces*. Hay también fragmentos mitocondriales de DNA que contienen genes de transferencia en *T. mentagrophytes* y *A. nidulans*.

Análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa

Esta técnica, conocida como técnica de PCR-RFLP, consiste en el uso combinado de la técnica de RFLP, explicada anteriormente, y la técnica de PCR. De esta manera, se amplifican fragmentos de DNA específicos mediante PCR y posteriormente se tratan con enzimas de restricción, que los cortan en trozos más pequeños. Diferencias en la secuencia nucleotídica entre las especies estudiadas darán lugar a fragmentos de diferentes tamaños que se analizarán mediante electroforesis.

Los perfiles de DNA obtenidos tras la electroforesis son más sencillos de interpretar, puesto que hay un menor número de bandas y una pequeña cantidad de DNA es suficiente para llevar a cabo el análisis, ya que se obtiene gran número de copias tras su amplificación por PCR. Esto reduce significativamente la cantidad de muestra necesaria.

Análisis del polimorfismo en la conformación de las cadenas sencillas de ácido desoxirribonucleico de regiones amplificadas por reacción en cadena de la polimerasa

Esta técnica (PCR-SSCP) se basa en la relación entre la movilidad electroforética de una hebra de DNA monocatenario (mcDNA) y su conformación, que en definitiva es reflejo de su secuencia nucleotídica. En esta técnica, el DNA bicatenario (bcDNA) se desnaturaliza a mcDNA y posteriormente se separan dos hebras mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, en condiciones no desnaturalizantes. Cualquier diferencia en la secuencia del DNA dará lugar a un cambio de movilidad de las moléculas de mcDNA, que se visualizará al final del proceso.

Análisis del polimorfismo del ácido desoxirribonucleico amplificado con cebadores arbitrarios

Se conoce como técnica de RAPD, denominada también por otros autores AP-PCR (por sus siglas en inglés, *arbitrarily primed PCR*) o DAF (por sus siglas en inglés, *DNA amplification fingerprinting*). Se basa en la amplificación simultánea de múltiples fragmentos de DNA nuclear mediante PCR, utilizando para ello un único cebador, normalmente de 9 a 15 bases, cuya secuencia se elige al azar. Las temperaturas de unión (Ta) usadas (35 a 39°C) son mucho más bajas en comparación con la PCR tradicional, lo cual favorece la poca especificidad de la reacción. Los fragmentos se analizan mediante electroforesis.

El número y el tamaño de los fragmentos amplificados a partir de un determinado DNA mediante RAPD, se conservan constantes siempre que se utilice el mismo cebador y se haga el estudio en las mismas circunstancias. De este modo, los perfiles obtenidos mediante RAPD hacen posible la diferenciación del DNA a nivel de especie, o incluso a nivel de individuo.

Southern blotting

Este método analiza el DNA total de un organismo y no sólo el DNA ribosomal o mitocondrial. El DNA se corta con una enzima de restricción y se separa en fragmentos por electroforesis en gel de agarosa, luego de ser desnaturalizado se transfiere a una membrana de naylon o nitrocelulosa, y se añade la sonda, una secuencia donada o un oligonucleótido marcado para hibridizar el fragmento complementario del DNA fijado. Se observa en autorradiografía, quimioluminiscencia o reacción enzimática. Se utiliza en *C. albicans* y *A. fumigatus*.

Análisis electroforético del cariotipo

Es el patrón de bandas visualizado en un gel, donde cada banda es la expresión de las moléculas de DNA cromosómico que han sido separadas por PFGE (por sus siglas en inglés, *pulsed full gel electrophoresis*). Ha demostrado su utilidad en estudios epidemiológicos de *Candida*, *C. neoformans* y *Malassezia*; también se ha estudiado *C. immitis* y se ha usado un método más reciente como RNA total de transferencia (ttRNA, por sus siglas en inglés, *total transfer RNA*) que muestra patrones similares al cariotipo electroforético.

Polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción y cariotipificación electroforética

Éstos constituyen dos procedimientos que miden diferencias genotípicas, partiendo de que dos organismos idénticos tienen la misma secuencia de DNA. El DNA ribosomal y el mitocondrial se digieren con una única enzima de restricción, como EcoRI, revelándose fragmentos en forma de banda sobre un gel electroforético coloreado.

Las aplicaciones directas de las técnicas de biología molecular se pueden observar en los siguientes ejemplos:

1. Sondas de DNA se han desarrollado para *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, especies de *Sacharomyces*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*), especies de *Aspergillus*, especies de *Penicillium*, *Candida glabrata* y *Saccharomyces cerevisiae*.
2. La técnica de PCR se ha perfeccionado en *Candida*, *Pneumocystis jiroveci*, especies de *Aspergillus*, *Trichoderma*, *Pseudallescheria*, *Scedosporium*, *Cryptococcus neoformans* variedades *neoformans* y *gattii*, así como sus cuatro serotipos, especies de *Mucor*, *S. schenckii*, *Aspergillus niger* y *A. flavus*.
3. La técnica de RFLP se ha establecido para el género *Fonsecaea* y para las especies de *Candida* (*C. tropicalis*, *C. parapsilopsis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* y *C. glabrata*).
4. La técnica de RAPD está descrita en los géneros *Candida* y *Malassezia* en sus diferentes especies y se ha descrito en varios hongos, entre ellos *Aspergillus fumigatus*.

Los análisis mitocondriales del DNA se han aplicado ampliamente a los hongos dematiáceos. *Exophiala jeanselmei* tiene heterogeneidad genética, y se han encontrado 15 tipos de mtDNA, morfológicamente muy similares pero muy distantemente relacionados. *E. dermatitidis* se considera una especie genéticamente homogénea.

Exophiala spinifera tiene 10 tipos de mtDNA, un aislamiento en Japón fue tipo 5 y los aislamientos en China y América han sido 3, 5 y 6. *Phialophora verrucosa* se ha dividido en 10 tipos de mtDNA y *P. americana* en dos tipos, ambas especies son coespecíficas.

Fonsecaea pedrosoi, con base en su RFLP, se ha dividido en seis tipos de mtDNA muy cercanamente relacionados. Con base en la filogenia, hay dos líneas: una para incluir tipos 1 a 4 que aparecen en África, América y Asia, y otra para 5 y 6 que sólo se encuentran en Sudamérica. *Cladosporium carrionii*, con base en su RFLP se divide en cuatro tipos de mtDNA muy relacionados; el tipo 1 aislado en Asia, Sudamérica y África, y el tipo 2, en Australia y Madagascar. Es probable que este hongo se originara en África, antes del paso a los otros continentes y se desarrollara en esas áreas, pero sólo ha predominado en zonas áridas y no en regiones desfavorables; su origen en Sudamérica es poco probable.

Hortaea werneckii se divide según su mtDNA-RFLP en nueve tipos vinculados que no se correlacionan con sus orígenes geográficos, posiblemente por su dispersión aérea o acuática. Las especies aisladas en Sudamérica tienen divergencia genética mayor que en Norteamérica y Asia.

RIESGO BIOLÓGICO

El riesgo biológico es el peligro potencial de contaminación para el trabajador, el laboratorio o el medio ambiente, al manipular microorganismos en cultivos, productos sanguíneos, tejidos, secreciones u otro tipo de material biológico.

Las vías más frecuentes de exposición son los accidentes con objetos punzocortantes, las picaduras y las mordeduras de animales, la inhalación de aerosoles, la ingestión accidental y el contacto de membranas mucosas con material infectado.

De acuerdo a sus características, los agentes biológicos se encuentran agrupados en cinco niveles de riesgo biológico:

1. **Riesgo de infección mínima.** No hay enfermedad causada por ellos: hongos de clase superior.
2. **Riesgo moderado para el trabajador.** Resulta de autoinoculación, ingestión o exposición de membranas mucosas o inmunosupresión: actinomicetos, *Blastomyces dermatitidis*, *C. neoformans*, *P. brasiliensis* y *S. schenckii*.
3. **Agentes que presentan riesgo alto para el trabajador y producen enfermedad grave o potencialmente letal.** *C. immitis*, *H. capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii*.
4. **Agentes que presentan riesgo alto de infección tanto para el trabajador como para la comunidad.** Se transmiten por vía aérea y generalmente no se dispone de tratamiento: ningún hongo.
5. **Agentes con riesgo mayor para el medio ambiente que para el ser humano.** Su entrada en muchos países está prohibida por leyes fitozoosanitarias.

Dada la amplitud del mundo biológico, hoy en día se desarrolla un megaproyecto para el establecimiento de un código único de nomenclatura biológica denominado BioCode: http://www.rom.on.ca/biodiversitylbiocode/intro.html

MEDIDAS DE SEGURIDAD

En un laboratorio de micología, se debe actuar con responsabilidad y observar las más elementales normas de seguridad para evitar accidentes de trabajo. En la realización de los cultivos, se recomienda campana de flujo laminar. Por carencias de este tipo de equipo se utiliza de ordinario una mesa de trabajo, se desinfecta el área antes y después de las siembras, y se colocan uno o dos mecheros. Es necesario evitar corrientes de aire y plantas naturales; no se debe fumar, comer ni beber, y ha de impedirse la presencia de personas extrañas en el laboratorio.

Hay, como en cualquier laboratorio de productos biológicos, hongos patógenos que deben manipularse con cuidado. Entre éstos se encuentran: *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei*. Todos estos hongos deberían manejarse en campanas de seguridad biológica con aire filtrado e incinerador.

El material que se desecha se debe esterilizar en autoclave antes de su incineración. Si hay rotura accidental de tubos, ha de esterilizarse la zona con fenol al 5%, colocando previamente toallas humedecidas sobre el área y vigilar periódicamente a las personas expuestas a estos accidentes.

Bibliografía

Abiega CD, Arenas R. El laboratorio de Micología. Requisitos indispensables para el diagnóstico de micosis. Rev Hosp Gral Dr M Gea González, 1998;1(1):36-40.

Attili D, de Hoog GS, Pizzirani KA. RDNA-RFLP and ITS1 sequencing of species of the genus *Fonsecaea*, agents of Chromoblastomycosis. Medical Mycology, 1998;36 (4):213-7.

Barbee HL, Taylor JW. 18S ribosomal DNA gene sequence characters place the human pathogen *Sporothrix schenckii* in the genus *Ophiostoma*. Exp Mycol, 1992;16:87-91

Boekhout T, Kamp M, Guého E. Molecular typing of *Malassezia* species with PFGE and RAPD. Medical Mycology, 1998;36(6):429-32.

Bonifaz A. Micología médica básica. México. Méndez-Cervantes, 2000:471-5

Castillo-Daudí V, Castillo-Daudí M. Técnicas de diagnóstico en micología cutánea. Piel, 1988;3:44-9

Crespo-Erchiga V. Dermatomicosis. Diagnóstico de laboratorio. Málaga: Internacional Marketing and Communications, 1995.

Evans GGV, Gentles, JC. Essentials of medical mycology. London: Churchill-Livingstone, 1985.

Graybill JR, Revanker SG, Patterson TF. Antifungal agents and antifungal susceptibility testing. In: Ajello L, Hay R (ed). Medical Mycology. Collier L, Balows A, Sussman M (ed). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. London. Arnold, 1998;4:164-73.

Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. Medical Mycology. Basel-Switzerland. París: Payot-Laussanne, 1987:19-45.

Hamilton AJ. Serodiagnosis of Histoplasmosis, Paracoccidioidomycosis and *Penicillium marneffeii*: current status and future trends. Medical Mycology, 1998;36:335-64.

Hoog de GS, Guarro J. Atlas of Clinical Fungi. The Netherlands Spain: Centralbureau voor schimmelculturesIUniversitat Rovira I Virgili, 1995:1-16,79-86.

Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Matsumoto T, Padhye AA, [illegible] Mendoza M, Negroni R. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in North and South America. Mycopathologia, 1998;142(3):115-8.

Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Miyaji M, Nishimura K, Garcia-Fernandez JA. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in Costa Rica. J Med Ver Mycol, 1996;34(1):71-3.

Ishizaki H, Kawasaki M, et al. Mitochondrial DNA analysis of *Exophiala spinifera*. Mycopathologia, 1995;131:67-70.

Kawasaki M, Aoki M, et al. Phylology of *Epidermophyton foccosum* and other dermatophytes. Mycopathologia, 1996;134:121-8.

Kawasaki M, Aoki M, Ishizaki H, et al. Phylogenetic relationships of some *Microsporum* and *Arthroderma* species inferred from mitochondrial DNA analysis. Mycopathologia, 1995;120:11-21.

Kawasaki M, Ishizaki H, et al. Molecular epidemiology of *Cladosporium carrionii*. Mycopathologia, 1993;124:142-52.

López-Martínez R, Méndez-Tovar U, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México: Trillas, 2004:25-30.

Maleszka R, Adansski Z. Clinical and diagnostic aspects of dermatophyte onychomycosis. Mycoses, 1998;41:67-72.

Maresca C, Kobayoshi GS. Molecular biology of pathogenic fungi. 2nd. ed. New York: Telos Press, 1994:59,85,241, 293,375,461.

Novales J. Histopatología de las micosis profundas. Dermatología Rev Mex, 1983;XXVII(2-3):128-55.

Perca S, Patterson TF. The role of antifungal susceptibility testing in the management of patients with invasive mycoses. Rev Iberoam Micol, 1999;16:180-6.

Salas-Téllez E, Arenas R. Biología molecular en micología médica. Dermatología Venez, 2001:39(1):7-10

Segretain G, Drouhet E, Mariat E. Diagnostic de Laboratoire en Mycologie Médicale. París: Maloine, 1979;7-46,127-38.

Susucki K, Kawasaki M, Ishizaki H. Analysis of restriction profiles of mitochondrial DNA from *Sporothrix schenckii* and related fungi. Mycopathologia, 1988;103:147-51.

Takeda Y, Kawasaki M, Ishizaki H. Phylogeny and molecular epidemiology of *Sporothrix schenckii* in Japan. Mycopathologia, 1991;116:9-14.

Taylor JW. Topical review. Fungae evolutionary biology and mitochondrial DNA. Exp Mycol, 1986;10:259-69.

Torres-Rodríguez JM. El laboratorio de micología médica. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (ed). Micología médica. Barcelona: Masson, 1993:11-22.

Varma A, Kwon-Chung KJ. DNA probo for satin typing of *Cryptococcus neoformans*. J Clin Microbiol, 1992;30: 2960-7.

Vazquez JA, Beckley A, et al. Comparison of restriction enzyme analisis versus pulsed-field gradient gel electrophoresis as a ryping system for *Torulopsis glabrata* and *Candida* species other than *C. albicans*. J Clin Microbiol, 1993;31:2021-30.

Warnock DW, Johnson EM. Antifungal drug susceptibility testing. Current Opin Infect Dis, 1997;10:444-8.

Weeks RJ, Padhye AA, Ajello L. *Histoplasma capsulatum* var *farciminosum* a new combination for *Histoplasma farciminosum*. Mycologia, 1985;77:964-70.

Wright PA, Wynford-Thomas D. The polymerase chain reaction: miracle or mirage? A critical review of its uses and limitations in diagnosis and research. J Pathol, 1990;162:99-117.

Sección II

Micosis superficiales

6

Dermatofitosis

Las micosis superficiales fueron descritas por los griegos y los romanos; los primeros les llamaron herpes por su forma circular, y los segundos, *tinea*, que significa larva o polilla, seguramente por su aspecto en la localización cefálica. En la Europa del siglo XIII, curar o sólo asistir a los tiñosos bastaba para abrir las puertas del cielo. Ejemplo de tal creencia es la obra de Esteban Murillo "Santa Isabel de Hungría curando tiñosos", representación de quien dedicó gran parte de su vida a estos enfermos.

Entre 1807 y 1828, se presentaron en París 25 000 casos de tiña de la cabeza. En ese tiempo se usaba como tratamiento la calota, un birrete preparado con resinas, se dejaba secar y luego se arrancaba bruscamente; de esta manera, se desprendían las escútulas del favus, pero se producían grandes hemorragias. En el siglo XVII, un jesuita utilizaba dicho procedimiento en México, en indígenas tarahumaras, no sin antes encomendarles a Justo Mártir, el santo de las tiñas. Entre 1820 y 1830, los hermanos Mahon se enriquecieron en París al preparar y vender medicinas secretas para el favus. En 1829, el más joven de ellos describió la "tiña tondante" y publicó un libro con información comercial y nociones científicas: *Recherches sur la siége et la nature des teignes*.

En 1834, Remak observó en material de favus la presencia de filamentos y en 1837 llamó al hongo *Achorion schonleinii*; publicó sus observaciones entre 1840 y 1845 (fig. 1-2, cap. 1). En 1839, Johann L. Schönlein estudió este hongo y concluyó que el favus se originaba de plantas (cap. 1). En 1840, Cazenave observó una epidemia de tiña tondante (microspórica) que adquirieron 14 hijos de diplomáticos en colonias francesas. En 1841, Gruby (fig. 1-3, cap. 1) cultivó y describió el hongo del favus y reprodujo la enfermedad en piel sana; en 1843 describió la parasitación endothrix y cultivó *Microsporum audouinii*. En 1845, Malmsten creó el género *Trichophyton* e identificó *Trichophyton tonsurans*. En 1845, Lebert denominó *Oidium schoenleinii* al hongo del favus. En 1847, Robin identificó *T. mentagrophytes*.

En 1853, Baun y Meissner describieron la localización ungueal y, en 1860, uno de los hermanos Mahon enfermó de onicomicosis al depilar a un paciente con favus. En 1870, Hebra describió el eccema *marginatum* que Sabouraud llamó "epidermofitosis inguinal". En ese mismo año, Tilbury Fox se refirió a la *tinea circinata* de la mano.

En 1879, Manson nombró *tinea imbricata* a una enfermedad descrita en la Polinesia como "tokelau" y que, en 1667, Dampier, en Filipinas, había descrito como una forma de lepra; Blanchard denominó al agente causal *Trichophyton concentricum*.

En 1882, en un suplemento del *Oxford english dictionary*, ya apareció el término "dermatófito", aunque se ignora cuándo se acuñó y quién lo hizo. En 1883, Majocchi describió un caso originado por *Trichophyton violaceum* como "tricofitosis nodular singular", lo que ahora se conoce como granuloma tricofítico. En 1887, Pellizzari observó el típico micelio tricofítico en las palmas de las manos y emitió la hipótesis acerca de la existencia de *tinea pedis*. En 1892, Djelaleddin-Mouktar identificó las hifas en la tiña de los pies. En 1902, Robin describió *Microsporum canis*. En 1908, Whitfidd comunicó el primer caso británico de tiña de los pies.

En 1890, Sabouraud (fig. 1-5, cap. 1) inició el estudio sistemático de la dermatofitosis y, en 1910, publicó una enciclopedia, cuyo tercer volumen, "Les teignes", se considera una obra clásica de la literatura médica. Clasificó los dermatófitos en cuatro géneros: *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton* y *Achorion*; descubrió el tercero, y el cuarto se anexó después al *Trichophyton*. Sus observaciones fueron metódicas y más clínicas que botánicas. Publicó muchos trabajos sobre taxonomía y utilizó como tratamiento la depilación manual para evitar el crecimiento centrífugo de las tiñas. Planteó la utilidad del acetato de talio para depilar; logró esto por la observación de caída del pelo en una paciente que tomó el medicamento para otros fines. También utilizó radioterapia (fig. 1-5, cap. 1).

En 1925, Margarot y Devéze señalaron la fluorescencia de los pelos parasitados. En 1927, Weidman registró la primera infección podal por *Trichophyton rubrum*; en ese mismo año, Nannizzi descubrió el estado teleomorfo de *M. gypseum* como *Gymnoascus gypseum*; otros creyeron que se trataba de un contaminante y esta contribución quedó ignorada posteriormente. En 1930, Langeron y Milochevitch propusieron la transferencia del género *Achorion* al *Trichophyton*.

Luego renació la confusión terminológica debido a la descripción de muchas especies con base en datos morfológicos y clínicos de poca importancia.

En 1934, Emmons (fig. 1-13, cap. 1), siguiendo las reglas de nomenclatura y taxonomía botánicas, clasificó los dermatófitos en sólo tres géneros: *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton*.

Pese a la poca importancia clínica de las micosis superficiales, es interesante señalar que los dermatófitos estuvieron a punto de cambiar la historia, pues en 1942, durante la Segunda Guerra Mundial, muchos soldados británicos aliados presentaron modalidades incapacitantes de tiña de los pies, lo cual dio lugar a la obra *Fungi go to war*.

En 1945, Latapí describió en México los primeros casos de tokelau en la sierra norte de Puebla (fig. 1-11, cap. 1).

En 1954, Conant (fig. 1-12) propuso una clasificación en grupos para los dermatofitos, basado en similitudes morfológicas de las colonias. En 1958, Gentles curó la dermatofitosis experimental con griseofulvina y Williams la usó por vez primera en seres humanos al tratar un niño con tiña de la cabeza por *M. audouinii*; después, Blank y colaboradores precisaron las dosis. En 1959, Dawson y Gentles describieron el *Trichophyton* (*Keratinomyces*) *ajelloi* como el primer hongo teleomorfo de un microorganismo queratinófilo. En 1960, Griffin recuperó la observación original de Nannizzi. En 1961 y 1963, Stockdale describió *Nannizzia incurbata* y *N. gypsea*, respectivamente.

En 1977, Ajello hizo una revisión histórica y señaló que el conocimiento sobre dermatófitos ha sido paralelo al desarrollo de la micología médica en general.

En 1986, Weitzman, McGinnis (fig. 1-17, cap. 1), Padhye y Ajello consideraron que la diferenciación de dos géneros sólo por determinadas características de las hifas peridiales no era suficiente para separarlos y han dejado a *Nannizzia* como sinónimo de *Arthroderma*.

Sinonimia

Tiñas, epidermofitosis.

Definición

Micosis superficiales ocasionadas por dermatófitos, hongos parásitos de la queratina que comprenden tres géneros anamorfos: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Afectan piel y anexos. Según la localización se manifiestan por afección pilar, engrosamiento ungueal, o por placas con eritema y descamación con bordes activos. Tales micosis son de evolución subaguda o crónica más o menos pruriginosa. La invasión profunda es excepcional.

Datos epidemiológicos

Los dermatófitos tienen distribución mundial, pero algunos se limitan a zonas geográficas específicas (cuadro 6-1); la distribución geográfica es dinámica, dados los movimientos migratorios, modos de vida, hábitos de salud, o viajes turísticos. Constituyen 70 a 80% de todas las micosis y tienen una frecuencia de 5% en la consulta dermatológica. En México, las dermatofitosis se observan entre los 10 primeros lugares de consulta dermatológica; se han observado en 36.6%, y en 80.9% son causadas por *T. rubrum*, siendo las más frecuentes onicomicosis (30%) y tiña de los pies (25 a 30%).

Son micosis cosmopolitas que predominan en zonas tropicales. Se consideran como las más frecuentes de las enfermedades por hongos. Aparecen en sujetos de cualquier edad, raza o sexo, así como de cualquier medio socioeconómico u ocupación. Las epidemias que afectan la cabeza se relacionan con *T. tonsurans* e infecciones subclínicas o fómites, y las relacionadas con *M. canis* se asocian a perros o gatos; otras epidemias fuera de la cabeza se vinculan con hongos antropofílicos, como los casos por *T. rubrum* en gladiadores. La flora saprófita dermatofítica en adultos depende también de localizaciones geográficas, se debe a *T. tonsurans* y *M. canis*, fundamentalmente, pero *T. rubrum* se ve en 10% (en niños en 1%) y en algunos países es *T. violaceum*.

Microsporum audouinii se encuentra en algunas partes de África (Nigeria) y de manera aislada en el Reino Unido y este de Europa, fundamentalmente. Ocasionó epidemias en Europa en el siglo XIX, luego se exportó a América, y recientemente se ha vuelto a observar en Holanda e Italia por inmigrantes africanos. Hace 50 años prácticamente se extinguió, fue reemplazado por *M. canis* y en los últimos años por *T. tonsurans*; este último ocupa el primer lugar en frecuencia en *tinea capitis* en Estados Unidos, el Reino Unido y Francia, pero en el resto de Europa, países árabes, Irán, Brasil, México y República Dominicana, el dermatófito predominante en tiña de la cabeza es *M. canis* (89%).

El aumento de la frecuencia de *T. tonsurans* en Estados Unidos y Canadá se ha relacionado con las migraciones de latinoamericanos, y se observa en particular en éstos y en afroamericanos, en ocasiones en epidemias institucionales y escolares; también aumenta su frecuencia en Inglaterra y Francia, especialmente en niños de raza negra. *Trichophyton tonsurans* llegó a América con los conquistadores españoles; en México, hoy en día se presenta en 15 a 28% y continúa decreciendo su frecuencia. *Microsporum canis* variedad *distortum* se limita a Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos.

Trichophyton rubrum se encontraba inicialmente en Asia, pero durante la Segunda Guerra Mundial se exportó a Europa y posteriormente a América; hoy es el más difundido en todo el mundo. En México se observa en 36 a 52% de las dermatofitosis. *Trichophyton mentagrophytes* se presenta en 5 a 8% y *Epidermophyton floccosum* también tiene una frecuencia similar, se observa en 3 a 8%. *Trichophyton violaceum* se localiza en el este del Mediterráneo, Asia, este de Europa y Latinoamérica; recientemente en Holanda e Italia. *Trichophyton schoenleinii* es infrecuente, se encuentra en el Oriente, África y este de Europa; hay focos esporádicos en Estados Unidos, Canadá, Guatemala, Brasil, Chile y Argentina.

Trichophyton verrucosum tiene distribución mundial, se encuentra en Europa y Norteamérica; en México se ha aislado una sola vez en seres humanos, pero es frecuente en animales. *Trichophyton soudanense* es de origen africano, se encuentran casos en Inglaterra, Alemania, Francia, Bélgica, Estados Unidos y Brasil. *Microsporum ferrugineum* se encuentra en Asia, Lejano Oriente, oeste de África, este de Europa; *T. concentricum* en parte de Asia, Oceanía, algunas zonas de Latinoamérica y en México en la sierra norte de Puebla y los altos de Chiapas, y *T. yaoundei* en África ecuatorial.

Las tiñas se observan con frecuencia alta en animales domésticos y salvajes, incluso roedores; se hallan en los ganados bovino, porcino y equino, así como las aves; las más afectadas son las pequeñas especies, como perros y gatos.

Cuadro 6-1. Aspectos epidemiológicos y ecológicos de los dermatófitos

Dermatófitos			
Antropófilos	*Zoófilos*	*Geófilos*	*No patógenos geófilos*
Distribución cosmopolita			
E. floccosum	*M. canis* var. *canis*	*M. cookei*	*M. anamorfo* de *A. cookiellum*
M. audouinii	*M. equinum*	*M. gypseum*	*T. ajelloi*
T. mentagrophytes var. *interdigitale*	*M. gallinae*	*M. fulvum*	*T. terrestre*
T. rubrum	*T. equinum*		
T. tonsurans	*T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*		
T. violaceum	*T. verrucosum*		
	M. nanum†		
Distribución geográfica limitada			
M. langeroni	*M. canis* var. *distortum*	*M. praecox*	*E. stockdaleae*
M. rivalieri	*T. mentagrophytes* var. *erinacei*	*M. racemosum*	*M. amazonicum*
*M. ferrugineum**	*T. mentagrophytes* var. *quinckeanum*	*M. vanbreuseghemii*	*M. boullardii*
*T. concentricum***	*M. persicolor*	*T. phaseoliforme*	*M. magellanicum*
*T. gourvilli****	*T. erinacei*	*T. vanbreuseghemii*	*M. ripariae*
T. megninii	*T. quinckeanum*		*T. flavescens*
T. schoenleinii	*T. gallinae*		*T. georgiae*
*T. soudanense****	*T. simii*		*T. gloriae*
*T. yaoundei****			*T. longifusum*

†Geófilo y zoófilo; * Japón; ** Polinesia, México, Centroamérica y Sudamérica; *** África.

Alteran cualquier parte de la piel, en especial la cabeza, que presenta zonas escamosas a veces costrosas y alopecia. *Microsporum nanum* es geofílico, pero causa tiñas en cerdos; *Microsporum equinum* afecta caballos y se encuentra fundamentalmente en África, Australia, Europa, Nueva Zelanda y América. *Microsporum canis* se presenta en perros y gatos, *T. gallinae* afecta aves. *Trichophyton mentagrophytes* variedad *erinacei* (*T. erinacei*) causa tiñas en erizos en el Reino Unido y Nueva Zelanda. *Trichophyton mentagrophytes* variedad *quinckeanum* se encuentra en Australia, Canadá, este de Europa e Italia; *Microsporum persicolor* se asocia a pequeños roedores y ocasionalmente a infecciones en seres humanos; *Trichophyton simii* causa tiñas en perros, changos, aves de corral y seres humanos en la India.

Tiña de la cabeza

Predomina en áreas rurales o suburbanas, es más frecuente en campesinos y en personas de medio socioeconómico bajo. Es casi exclusiva de niños (98%); a veces afecta mujeres después de la pubertad, alrededor de la menopausia o ancianas; a últimas fechas, se han detectado adultos portadores asintomáticos en zonas urbanas. Hace 50 años, su frecuencia en México era de 40 a 54%; hoy en día varía de 4 a 28%. En Asia, África, República Dominicana y en ciertas zonas urbanas de Estados Unidos y el Reino Unido se presentan epidemias importantes que siguen a un contacto breve con un animal, otro niño o un adulto portador.

Tiña del cuerpo

Se observa en todas las latitudes, las altitudes y los climas. Aparece en cualquier sexo y edad. En niños, predomina *M. canis* y *T. tonsurans* y, en adultos, *T. rubrum* seguido de *M. canis*. En la República Mexicana, su frecuencia es de 7 a 25%; se presenta por igual en ambos sexos.

El tokelau afecta grupos étnicos y áreas geográficas específicas. Se observa en las islas del Pacífico, México, Centroamérica y Sudamérica. En Mesoamérica ocurre en indígenas sin mezclas, quienes por lo general son de talla baja, con piel bronceada y rasgos mongoloides.

Tiñas de ingle y pies

Predominan en varones adultos, su incidencia en México es de 4 a 17% y de 20 a 51%, respectivamente, pero se señala que la padece 30 a 70% de la población general. Se encuentran portadores sanos en 13.5%; durante los dos últimos decenios ha aumentado la incidencia en niños, al parecer sin predilección por sexo. Es más frecuente en áreas urbanas, así como en deportistas, militares, nadadores y personas que por su ocupación usan zapatos cerrados, botas o tenis; en mineros de alquitrán en Europa la frecuencia es de 35%.

Onicomicosis

Son las onicopatías más frecuentes. Entre las enfermedades de la piel, abarcan cifras de 0.5 a 13%; la prevalencia es de 0.44%. Predominan de los 20 a 40 años de edad (48%). Estudios en el Reino Unido muestran onicomicosis en 2.7% de la población mayor de 65 años y en 5% de la mayor de 75 años de edad; con una incidencia de 5 por 1 000 cada año; en Estados Unidos se presentan en 2 a 13% y en Japón en 0.5 a 2%. En 71% dependen de dermatófitos; constituyen 10 a 16.7% de las dermatofitosis; en niños se observan en 4 a 8%. Las ocasiona *T. rubrum* en 71 a 85%, *T. mentagrophytes* variedad *interdigitale* en 22% y ahora también son ocasionadas por hongos no dermatófitos en 4 a 5% y *Candida* en 10 a 20%(1 a 32% en uñas de pies y 51 a 70% en uñas de manos). En pacientes diabéticos y en aquéllos con síndrome de Down, la frecuencia es significativamente mayor que en la población general (25%).

Formas profundas

Son infrecuentes; el granuloma tricofítico predomina en mujeres adultas. La enfermedad dermatofítica es excepcional, es casi exclusiva del norte de África. El seudomicetoma por dermatófitos se ha descrito en inmunodeprimidos y recientemente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Factores predisponentes

La humedad, el calor, los tratamientos con glucocorticoides, la diabetes y el uso de calzado cerrado o de material sintético. Se relacionan con mala higiene y la costumbre de no secarse adecuadamente la piel, así como con la presencia de un familiar afectado.

Etiopatogenia

Los microorganismos causales se llaman dermatófitos (cuadro 6-2), hongos queratinófilos que limitan su presencia a estructuras que contienen queratina: pelos, uñas y capa córnea. Los propágules que transmiten la enfermedad son artroconidios o clamidoconidios que se encuentran en los epitelios de descamación o en pelos.

Se han identificado 43 especies anamorfas (cuadro 6-3), casi todas viven como saprófitos del suelo y pueden aislarse por el método del anzuelo (cap. 5); sólo 11 se consideran importantes como agentes patógenos (cuadro 6-4). En teoría, todo dermatófito puede ocasionar cualquier tiña, o ésta puede depender de cualesquiera de ellos; en la práctica hay afinidad preferencial por las áreas afectadas (cuadro 6-5).

Los dermatófitos son hongos anamorfos de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y

Cuadro 6-2. Clasificación taxonómica de los dermatofitos

Sexuados	Reino	Fungae
	División	Eumycota
	Subdivisión	Ascomycotina
	Clase	Ascohymenomycetes
	Orden	Onygenales
	Familia	Arthrodermataceae (Gymnoascaceae)
	Género	*Arthroderma*
Asexuados	Subdivisión	Deuteromycotina
	Clase	Hyphomycetes
	Orden	Hyphomycetales
	Familia	Moniliaceae
	Género	*Epidermophyton* *Microsporum* *Trichophyton*

Epidermophyton (cuadros 6-2 y 6-3); se distinguen entre sí por sus conidios, en especial por los macroconidios, los cuales son específicos de cada género (figs. 6-1 a 6-3). Para los dos primeros, sus teleomorfos (cuadro 6-2) pertenecen al género *Arthroderma* (cuadro 6-4) phylum

Cuadro 6-3. Clasificación de géneros y especies anamorfos de dermatofitos

Epidermophyton (Sabouraud, 1907)
* *E. floccosum* ([Harz] Langeron y Milochevitch, 1930)
E. stockdaleae (Prochacki y Engelhard-Zasada, 1974)
Microsporum (Gruby, 1843)
M. amazonicum (Moraes, Borelli y Feo, 1967)
M. anamorfo de *Arthroderma cookiellum* ([de Clercq] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1985)
M. audouinii (Gruby, 1843)
M. langeroni (Vanbreuseghem, 1950)
M. rivalieri (Vanbreuseghem, 1963)
M. boullardii (Dominik Majchrowitz, 1965)
* *M. canis* ([Bodin] Bodin, 1902 var. *canis*)
M. cookei (Ajello, 1959)
M. equinum ([Delacroix y Bodin] Gueguen, 1904)
M. ferrugineum (Ota, 1921)
M. fulvum (Uriburu, 1909)
M. gallinae ([Megnin] Grigorakis, 1929)
* *M. gypseum* ([Bodin] Guiart y Grigorakis, 1928)
* *M. nanum* (Fuentes, 1956)
M. persicolor ([Sabouraud] Guiarry Grigorakis, 1928)
M. praecox (Rivalier, 1954)
M. racemosum (Borelli, 1965)
M. ripariae (Hubalek y Rush-Muaro, 1973)
M. vanbreuseghemii (Georg, Ajello, Friedman y Brinkman, 1962)

Trichophyton (Malmsten, 1845)
T. ajelloi ([Vanbreuseghem] Ajello, 1968)
* *T. concentricum* (Blanchard, 1895)
T. equinum ([Matruchot y Dassonville] Gedoelst, 1902)
T. flavescens (Padhye y Carmichael, 1971)
T. georgiae (Varsavsky y Ajello, 1964)
T. gloriae (Ajello, 1967)
T. gourvilii (Catanei, 1933)
T. longifusum ([Florian y Galgoczy] Ajello, 1968)
T. mariatii (Tapia de Fossaert, Mizrachi, Padhye y Ajello, 1980)
T. megninii (Blanchard, 1896)
* *T. mentagrophytes* ([Robin] Blanchard, 1896)
T. phaseoliforme (Borelli y Feo, 1966)
* *T. rubrum* ([Castellani] Sabouraud, 1911)
* *T. schoenleinii* (Lebert] Langeron y Milochevitch, 1930)
T. simii ([Pinoy] Stockdale, Mackenzie y Austwick, 1965)
T. soudanense (Joyeux, 1912)
T. terrestre (Durie y Frey, 1957)
* *T. tonsurans* (Malmsten, 1945)
T. vanbreuseghemii (Rioux, Tarry y Tuminer, 1964)
* *T. verrucosum* (*T. ochraceum*) (Bodin, 1902)
* *T. violaceum* (Bodin, 1902)
T. yaoudei (Cochet y Doby Dubois, 1957)

* Especies patógenas importantes.

Cuadro 6-4. Relación del estado teleomorfo y anamorfo de los dermatófitos

Teleomorfo	*Anamorfo*
Arthroderma (Currey y Berkeley emend. Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*Microsporum* (Gruby, 1843) *Trichophyton* (Malmsten, 1845)
A. benhamiae (Ajello y Cheng, 1967)	*T. mentagrophytes*
A. borellii ([Moraes, Padhye y Ajello] Padhye, Weitzman, McGinnis y Ajello, 1986)	*M. amazonicum*
A. cajetani ([Ajello] Ajello, Weitzman, McGinnis y Padhye, 1986)	*M. cookei* *T. georgiae*
A. ciferri (Varsavsky y Ajello, 1964)	
A. cookielum ([de Clercq] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*Microsporum* anamorfo de *A. cookiellum*
A. corniculatum ([Takashio y de Vroey] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*M. boullardii* *T. flavescens*
A. flavescens (Padhye y Carmichael, 1971)	
A. fulvum ([Stockdale] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*M. fulvum* *T. vanbreuseghemii*
A. gertleri (Bohme, 1967)	*T. gloriae*
A. gloriae (Ajello, 1967)	
A. grubyi ([Georg, Ajello, Friedman Brinkman] Ajello, Weitzman, McGinnis y Padhye, 1986)	*M. vanbreuseghemii*
A. gypseum ([Nannizzi] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*M. gypseum*
A. incurvatum ([Stockdale] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*M. gypseum* *T. terrestre*
A. insingulare (Padhye y Carmichael, 1972)	*T. terrestre*
A. lenticularum (Pore, Tsao Plunkett, 1965)	
A. obtusum ([Dawson y Gentles] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*M. nanum* *M. canis* var. *canis*
A. otae ([Hasegawa y Usui] McGinnis, Weitzman, Padhye y Ajello, 1986)	*M. canis* var. *distortum*
A. persicolor ([Stockdale] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*M. persicolor*
A. quadrifidum (Dawson y Gentles, 1961)	*T. terrestre*
A. simii (Stockdale, Mackenzie Austwick, 1965)	*T. simii*
A. racemosum ([Rush-Munro, Smith y Borelli] Weitzman, McGinnis, Padhye y Ajello, 1986)	*M. racemosum*
A. uncinatum (Dawson y Gentles, 1961)	*T. ajelloi*
A. vanbreuseghemii (Takashio, 1973)	*T. mentagrophytes*

Ascomycota, y ya se ha descartado *Nannizzia* que anteriormente era la forma teleomorfa de *Microsporum*; las diferentes especies pueden ser de signo positivo (+) o negativo (–). No se ha descrito forma perfecta para el tercer género, que únicamente presenta dos especies y sólo una es patógena para seres humanos (*E. floccosum*) (cuadro 6-3).

Los dermatófitos constituyen un grupo extenso y homogéneo de hongos con características taxonómicas, fisiológicas, antigénicas y patógenas similares, y sólo presentan leves diferencias nutricionales y enzimáticas. Con base en su distribución ecológica, se dividen en geófilos (telúricos), zoófilos y antropófilos, y se difunden del suelo al ser humano, de los animales a éste o de persona a persona, de manera directa o a través de fómites (cuadro 6-1). Los hongos geofílicos se consideran ancestros de los dermatófitos patógenos; los zoofílicos han

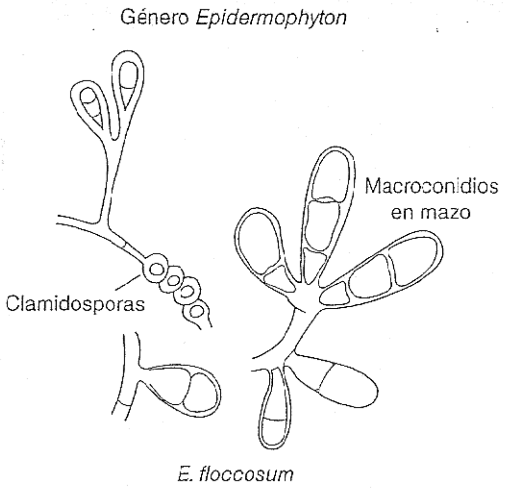


Fig. 6-3. Género *Epidermophyton*, conidios característicos. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris: Maloinc, 1979.)

evolucionado gradualmente del suelo hacia los animales y los antropofílicos a partir de especies zoofílicas; esta evolución es paralela a la pérdida de conidios, así como a su habilidad para la reproducción sexual y su asociación con infecciones crónicas. Por definición, no se consideran dermatófitos los mal llamados dermatófitos del suelo que no son patógenos para seres humanos, como *T. ajelloi* (cuadro 6-1).

Para adquirir la enfermedad, se precisa contacto con la fuente: suelo o animales, o puede transmitirse de una persona a otra o por fómites. Tal vez haya predisposición genética o resistencia natural a la infección, quizá dada por un factor sérico no bien definido o un antígeno de histocompatibilidad (HLA).

En algunas localizaciones, actúan como factores favorecedores: humedad, maceración, oclusión y traumatismos. No se ha establecido bien la participación del recambio epidérmico o de la actividad de las queratinasas, ni la influencia del sudor, pero estas dermatomicosis son más frecuentes en climas tropicales.

Los dermatófitos inician la infección por un fenómeno de adherencia a la capa córnea; después, estos elementos germinan y empiezan la invasión de los queratinocitos; la infección se confina al estrato córneo y los anexos, excepcionalmente se afecta la capa granulosa. La colonización produce una reacción del huésped debida a los productos metabólicos del hongo que actúan como factores de virulencia; las queratinasas o proteasas digieren queratina y liberan antígenos (glucoproteínas) fúngicos; elastasas relacionadas con enfermedad aguda y lipasas vinculadas con enfermedad crónica. En algunos pacientes, hay reacción inflamatoria intensa; en otros, es mínima e incluso puede haber un comensalismo asintomático entre hongo y huésped; en la mayoría, la principal característica es un infiltrado linfohistiocitario perivascular en dermis superficial, y en fases tempranas de lesiones muy inflamatorias hay acumulación perifolicular de neutrófilos; más tarde, aparecen células gigantes alrededor de los folículos destruidos.

El grado de respuesta depende de dos factores: 1) de la especie causal; se ha observado que las cepas de morfología granular tienen producción alta de enzimas; también es probable que algunas cepas produzcan sustancias que eliminan las bacterias adyacentes y se sabe que la producción de artroconidios se relaciona con la forma parasitaria (las cepas zoofílicas y geofílicas generan mayor inflamación), y 2) del grado de hipersensibilidad del huésped; incluso se ha propuesto una actividad reguladora de proteasa, y quizás influya la temperatura y la localización de la enfermedad. Hay respuesta IgG, IgM, IgA e IgE, y cierta evidencia de que los mananos producidos por el hongo suprimen o disminuyen la respuesta inflamatoria. El desarrollo de inmunidad celular (IC) correlaciona hipersensibilidad retardada y se asocia a curación clínica y eliminación del dermatófito; mientras que la falta o los defectos de la IC predisponen al huésped a dermatofitosis crónica o recurrente.

La infección se explica de la siguiente manera: cuando una espora se deposita en la superficie de la piel, se reproduce en la capa córnea; inicialmente origina una pápula y luego una lesión anular por la extensión radiada de los filamentos (fig. 3-5, cap. 3), también ocurre parasitación de los vellos y de este modo actúan como reservorios. En la piel cabelluda, el hongo se reproduce en la capa córnea y (a nivel del orificio folicular) penetra e invade la vaina del pelo (fig. 6-4); se extiende hacia la profundidad sin sobrepasar la zona queratógena (franja de Adamson) (el crecimiento de hifas y esporas ocurre en sentido opuesto al crecimiento del pelo); al mismo tiempo, se extiende hacia la parte distal del pelo y lo transforma en un pelo grueso y frágil que se rompe con facilidad (pelo tiñoso).

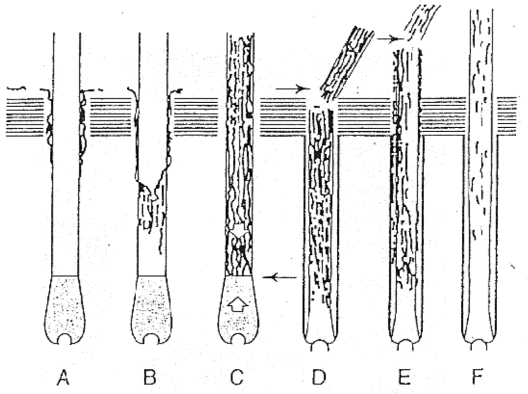


Fig. 6-4. *A.* Colonización de piel cabelluda, *B.* Parasitación inicial del pelo, *C.* Dirección de la invasión, franja de Adamson (flecha), *D.* Pelo tricofítico (endothrix), *E.* Pelo microspórico (ectoendothrix), *F.* Parasitación tipo fávico. (Modificada de Albanese GC, Aste N, Biggio P et al. Epidemiologia, eziologia, patogenesi della tinea capitis. G Ital Dermatol Venereol, 1999;134:451-459.)

Los artroconidios pueden invadir la vaina del pelo sin destruir la cutícula (endothrix) o perforar y alterar esta última, produciendo una vaina externa de conidios (ectoendothrix). En el primer caso, el pelo se rompe en la salida del folículo y, en el segundo, unos cuantos milímetros después de la salida (cuadro 6-6); salvo en *T. schoenleinii* que tiene actividad enzimática limitada y el pelo conserva su resistencia mecánica y presenta sólo modificaciones de color y brillantez. La relativa resistencia a la infección pospubescente de *tinea capitis* se debe a la presencia de ácidos grasos de cadenas largas, y cuando la tiña aparece en adultos, lo hace de preferencia en edad posmenopáusica, seguramente por variaciones cuantitativas y cualitativas del sebo, en particular de los ácidos grasos de cadena mediana.

En uñas, el dermatófito penetra por la queratina blanda del hiponiquio, por el borde lateral de la uña, o por la lúnula, y afecta al eponiquio; casi nunca lo hace por la superficie de la lámina ungueal. Después afecta el lecho y en la uña misma, por actividad enzimática, se extiende por una red de túneles excavados en la queratina dura sin invadir la matriz (red transversa de Alkiewics). El hongo penetra en los corneocitos o sólo los separa mecánicamente. Las hifas se dirigen hacia la matriz a una velocidad mayor que el crecimiento ungueal en dirección contraria y la mayoría conserva una posición transversal.

En las modalidades inflamatorias (querión), la intensidad depende del grado de hipersensibilidad; se establece cierto equilibrio entre huésped y parásito, pero al final gana el primero al eliminarse el hongo, casi siempre con todo el folículo piloso. En pies, la flora bacteriana, la humedad o la sudación contribuyen a los síntomas. La reacción tipo "ide" se genera por la circulación de productos alergenos, formados a partir de una infección primaria a menudo inflamatoria en cabeza o pies (tricofítides). En las formas profundas, el granuloma perifolicular se origina por la penetración en la dermis de un pequeño fragmento de pelo parasitado; para ello casi siempre se requiere un traumatismo o inmunodepresión.

Aún no se esclarecen las alteraciones inmunitarias; es probable que las células de Langerhans de la epidermis procesen los productos

Cuadro 6-6. Tipos de parasitación del pelo y fluorescencia *in vivo* en dermatófitos

	Fluorescente	*No fluorescente*
	I *Ectoendothrix (Ectothrix clásico)*	
Microspórico	*M. audouinii* *M. canis* y var. *distortum* *M. ferrugineum* *M. langeroni* *M. rivalieri*	*M. gypseum* *M. fulvum* *M. nanum* *M. vanbreuseghemii* *M. gallinae*
Microide		*T. mentagrophytes* *T. rubrum* *T. megninii*
Megasporado		*T. verrucosum*
	II *Endothrix*	
Tricofítico		*T. tonsurans* *T. violaceum* *T. soudanense* *T. yaoundei* *T. gourvilii* *T. rubrum* (infrecuente)
Fávico	*T. schoenleinii*	

metabólicos del hongo y los presenten a neutrófilos y linfocitos. Se ha encontrado depresión específica de la inmunidad celular en las infecciones localizadas, e inespecífica en las generalizadas. Tampoco se conoce bien la participación de la inmunidad humoral. Se han encontrado alfa-2-macroglobulinas en el suero, las cuales actúan como blanqueadores específicos al inhibir enzimas proteolíticas producidas por los dermatófitos. No hay correlación entre la presencia de anticuerpos y resistencia a la infección; en piel cabelluda, suele haber esta última; en contraste, en los pies la recurrencia o exacerbación es la regla.

Clasificación

I. Formas superficiales:

- Tiña de la cabeza
- Tiña del cuerpo
- Tiña imbricada
- Tiña inguinal
- Tiña de la mano
- Tiña de los pies
- Tiña de las uñas

II. Formas profundas:

- Dermatofitosis inflamatorias
- Querión de Celso
- Favus
- Tiña de la barba
- Granuloma tricofítico
- Seudomicetoma
- Enfermedad dermatofítica (Hadida)

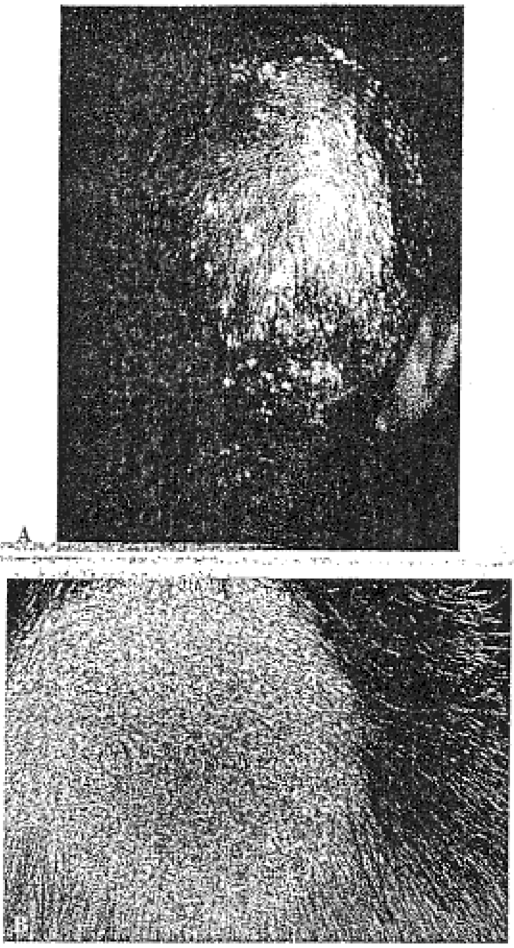


Fig. 6-5. Tiña de la cabeza. *A,* tricofítica; *B,* microspórica.

Cuadro clínico

La incubación dura días a semanas, en promedio 7 a 15 días. Las manifestaciones clínicas varían según la localización y dependen del agente causal. Las formas superficiales pueden afectar la piel lampiña, el pelo o las uñas; la enfermedad dermatofítica y el seudomicetoma son excepcionales (cap. 12).

Tiña de la cabeza o tinea capitis

Es propia de los niños ya que cura sola en el momento de la pubertad. Puede ser seca o inflamatoria.

La variedad seca se manifiesta por descamación y "pelos tiñosos": pelos cortos (2 a 3 mm) gruesos, quebradizos, deformados y, en ocasiones, con una vaina blanquecina, que recuerdan el aspecto de "patitas de araña" (fig. 6-5).

Las tiñas tricofíticas originan alopecia difusa con placas pequeñas e irregulares intercaladas con los pelos sanos; en ocasiones, se observan sólo como puntos negros (granos de pólvora) y puede haber lesiones muy pequeñas, con afección de dos a tres pelos (fig. 6-6). Las tiñas microspóricas originan una o pocas placas redondeadas, de mayor tamaño que las anteriores, casi siempre de varios centímetros de diámetro; todos los pelos cortos se encuentran al mismo nivel y dan la impresión de haber sido cortados con segadora de césped; las placas están bien limitadas (fig. 6-5). En ambas variedades clínicas, el prurito es mínimo.

El querión de Celso es una tiña inflamatoria causada sobre todo por *M. canis* y *T. mentagrophytes*. Se manifiesta por un plastrón inflamatorio constituido por pústulas y abscesos

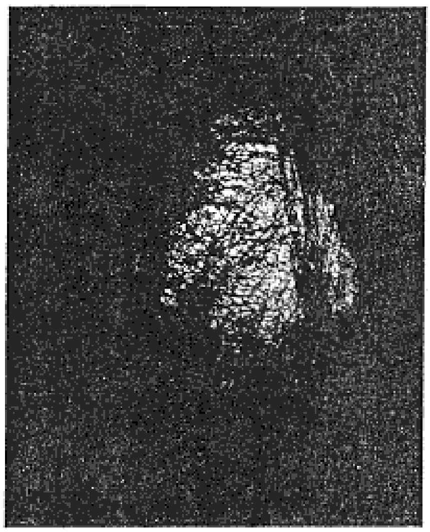


Fig. 6-6. Tiña tricofítica en una mujer adulta.

múltiples; hay adenopatías satélite y dolor a la presión, pero no fiebre; en las etapas iniciales es una foliculitis y, en las avanzadas, constituye el querión verdadero (fig. 6-7). Tomó este nombre de su aspecto, pues el término en griego significa "panal". La alopecia es muy importante y es difícil encontrar pelos tiñosos; sin tratamiento, puede dejar alopecia definitiva (fig. 6-8).

Algunos dermatófitos, como *T. verrucosum*, originan querión con grandes ulceraciones. *Microsporum gypseum*, *T. violaceum* y otros son poco frecuentes como agentes etiológicos en México. *Trichophyton rubrum* casi nunca ocasiona tiña de la cabeza y generalmente induce la formación de zonas alopécicas de 1 a 2 cm de diámetro o lesiones pustulares en placas alopécicas irregulares. *Epidermophyton floccosum* nunca genera tiña de la cabeza, aunque se han informado unos pocos casos verdaderos y otros que probablemente afectan cara o piel cabelluda sin pelo.

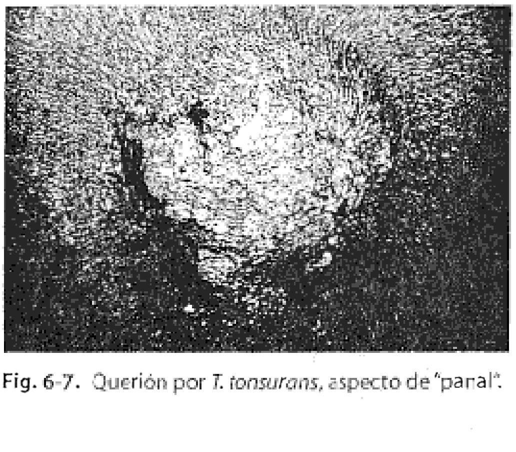


Fig. 6-7. Querión por *T. tonsurans*, aspecto de "panal".

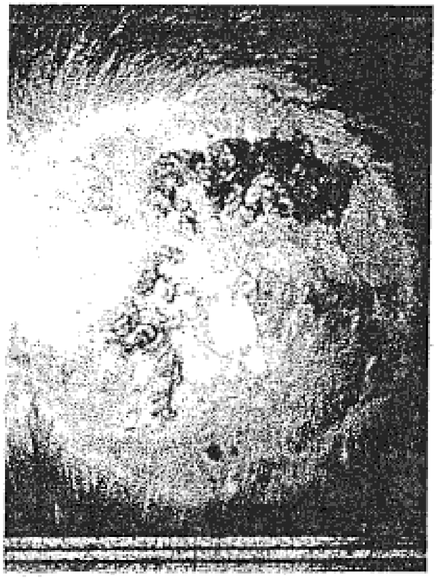


Fig. 6-8. Querión de Celso, alopecia importante.

La ubicación cefálica en adultos es excepcional aunque se han registrado casos en ancianas de más de 70 años de edad y casi nunca en varones (fig. 6-6); como agentes causales en esta edad se han informado *T. tonsurans*, *M. canis* y *T. rubrum*, fundamentalmente.

Para fines prácticos el favus, o tiña fávica, es causado principalmente por *T. schoenleinii* y, en ocasiones, por *M. gypseum* u otros dermatófitos; se caracteriza por escútulas, es decir, cazoletas constituidas por masas de filamentos y cubiertas por costras amarillentas que dan el aspecto de miel en el panal (*favus* = panal), despiden un olor característico a "ratón mojado" y dejan alopecia cicatrizal (fig. 6-9). La evolución es crónica, sin tendencia a la involución. También puede haber lesiones cutáneas o ungueales.

Tiña del cuerpo, *tinea corporis* o herpes circinado

Es una tiña de la piel glabra (lampiña); se caracteriza por placas eritematoescamosas redondeadas, con bordes activos vesiculosos; se extiende en dirección excéntrica y deja la parte central sana o con poca descamación (fig. 6-10).

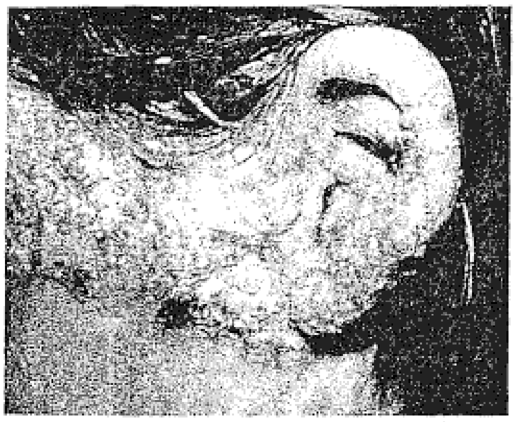


Fig. 6-9. Favus causado por *M. gypseum*.

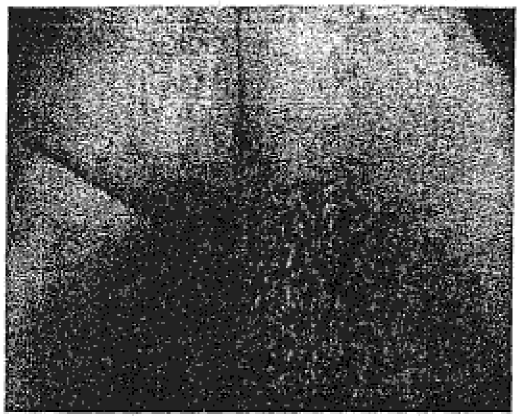


Fig. 6-11. Epidermofitosis de la zona del pañal (*E. floccosum*).

Hay prurito leve, la evolución es crónica o pueden curar solas. La variedad microspórica origina placas pequeñas (0.5 a 2 cm de diámetro) y múltiples, se presenta en cualquier parte de la piel, pero más en partes expuestas. A menudo se observan epidemias familiares con una fuente común (perro o gato infectado por *M. canis*).

La tricofítica genera placas de mayor tamaño y en menor número; a veces se forman círculos concéntricos; en niños, predomina *T. tonsurans* y, en adultos, *T. rubrum*; las placas son confluentes, por lo que alcanzan gran tamaño, y son policíclicas o irregulares. Puede afectar cejas y pestañas, pero nunca pelos axilares o púbicos. Por contigüidad, llega a afectar mucosa nasal, labios o conducto auditivo externo.

Otra variedad poco frecuente es la dermatofitosis glútea dermatofítica o epidermofitosis de la zona del pañal, que se origina fundamentalmente por *E. floccosum*; se presenta en menores de tres años de edad y afecta la zona del pañal y las partes vecinas. Se caracteriza por placas eritematoescamosas anulares, con algunas pápulas y vesículas que dejan áreas de piel sana (fig. 6-11).

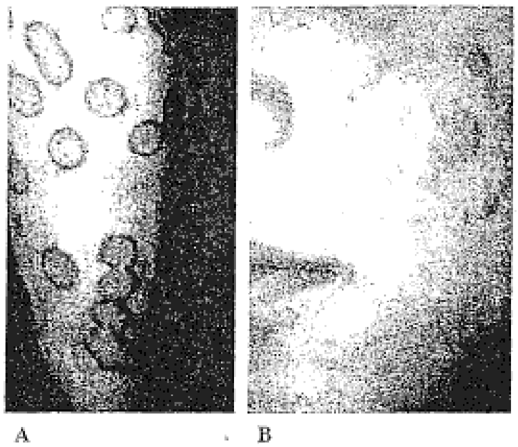


Fig. 6-10. Tiña del cuerpo. *A*, microspórica (por *M. canis*); *B*, tricofítica (por *T. tonsurans*).

En regiones tropicales, se han observado adultos con epidermofitosis muy extensas hiperqueratósicas y de aspecto verrugoso. *Tinea corporis gladiatorum* o tricofitosis de los gladiadores se presenta en luchadores de cuerpo a cuerpo, es una tiña del cuerpo que afecta fundamentalmente cabeza, cuello y brazos, y es producida casi siempre por *T. tonsurans*.

Tiña imbricada, *tinea imbricata*, tokelau o chimberé

Es causada por *T. concentricum*; se presenta en áreas rurales y en determinadas zonas geográficas y grupos étnicos; es probable que haya predisposición genética, se ha propuesto un patrón autonómico dominante, aunque también se ha señalado una herencia recesiva de susceptibilidad; al parecer se transmite por contacto directo de una persona a otra. Es la más seca y superficial de las tiñas; se caracteriza por escamas que se adhieren por uno de sus bordes, muestran disposición concéntrica y adoptan aspecto de encaje o arabesco; están muy diseminadas y son simétricas (fig. 6-12). Las formas clínicas dependen de su aspecto: concéntrico, laminar, liquenificado, en placas, anular, palmoplantar y onicomicosis. No altera pliegues, palmas, plantas ni piel cabe-

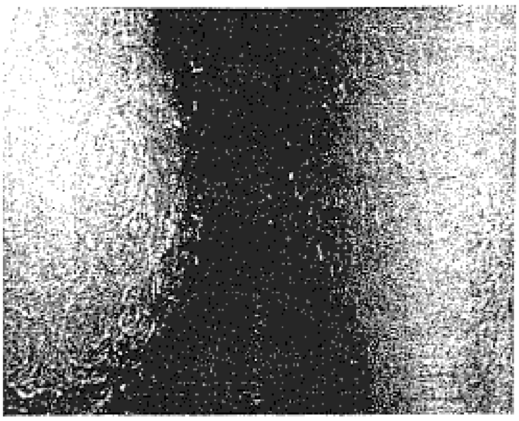


Fig. 6-12. *Tokelau* en indígenas mayas (*T. concentricum*).

llucia. En ocasiones afecta las uñas, pero no se ha definido si es por este dermatófito u otro.

Tiña de la ingle, *tinea cruris* o eccema marginado de Hebra

Predomina en varones adultos, pero se llega a observar en mujeres y niños. Afecta una o ambas regiones inguinales, puede extenderse a perineo, región púbica, abdomen y nalgas, pocas veces afecta escroto y pene. Se caracteriza por placas eritematoescamosas con bordes vesiculosos; casi nunca hay pústulas (fig. 6-13). La evolución es crónica y pruriginosa, lo cual puede dar lugar a pigmentación y liquenificación. Si la infección se limita a ingles, quizá dependa de *E. floccosum*; si es diseminada, de *T. rubrum*, y si es inflamatoria, de *T. mentagrophytes*. Es frecuente en zonas calurosas y en quienes permanecen sentados mucho tiempo.

Tiña de la barba, *tinea barbae* o sicosis dermatofítica

Se origina sobre todo por *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y *T. verrucosum*. Es exclusiva de varones adultos; afecta la zona de la barba o el cuello. Se caracteriza por pústulas foliculares aisladas o agrupadas, de evolución crónica y que dejan alopecia cicatrizal (fig. 6-14). No debe confundirse con la localización facial de la tiña del cuerpo, que genera placas anulares superficiales (fig. 6-10).

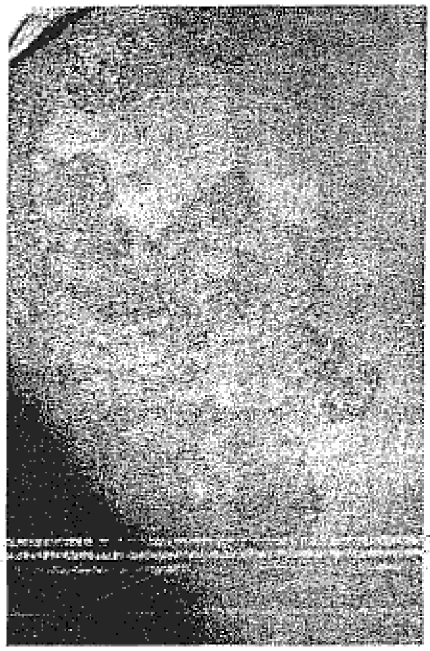


Fig. 6-13. Tiña de la ingle.

Tiña de las manos o *tinea manuum*

La causa primordial es *T. rubrum* (90%); predomina en varones adultos y es infrecuente en niños. Los factores predisponentes son ocupación manual y sudación. Afecta una o ambas palmas de las manos, predomina en la izquierda de acuerdo con un estudio extenso en musulmanes. La forma crónica es la más frecuente; se manifiesta por anhidrosis, hiperqueratosis difusa y descamación pulverulenta o placas eritematoescamosas; hay acentuación de los pliegues de flexión (fig. 6-15). Con base en las característi-

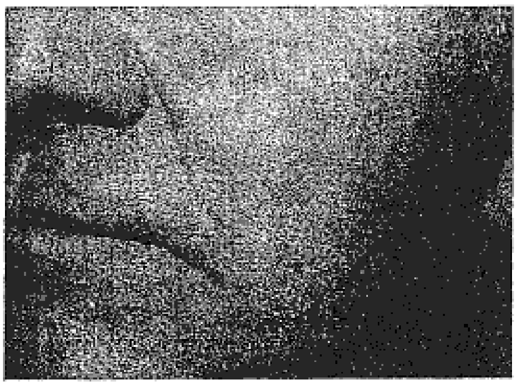


Fig. 6-14. Sicosis de la barba por *T. rubrum*.

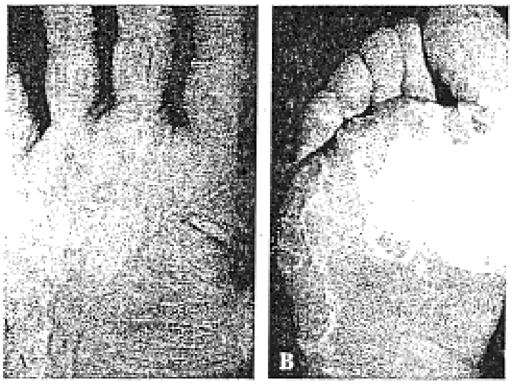


Fig. 6-15. *A, tinea, manuum; B, tinea pedis.*

cas clínicas, se observa una modalidad hiperqueratósica, exfoliativa o laminar, que es crónica y causada por *T. rubrum* y una forma inflamatoria o aguda que se debe fundamentalmente a *T. mentagrophytes*; se caracteriza por vesículas que a veces adoptan el aspecto de eccema o dishidrosis; puede observarse un borde marginal. Si afecta los pliegues interdigitales se conoce como intertrigo dermatofítico, hay acentuación de los surcos normales, descamación furfurácea y pápulas o vesículas en los bordes. La evolución es crónica, y el prurito, inconstante. La concomitancia de hiperqueratosis de una palma y las dos plantas acompañadas de onicomicosis se conoce como síndrome de una mano y los dos pies (fig. 6-16); en la localización palmoplantar, se pueden asociar a queratodermia de otro origen, especialmente hereditarias como la Unna-Thost.

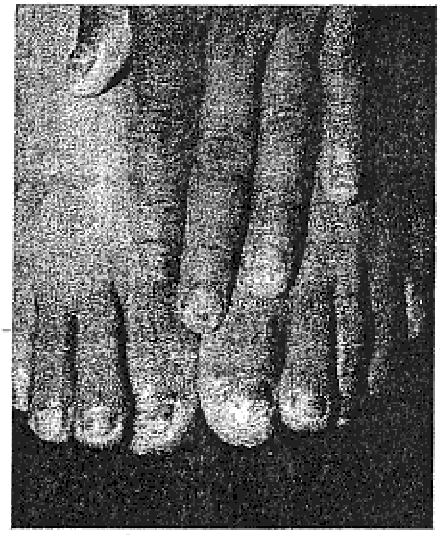


Fig. 6-16. Síndrome dermatofítico de una mano y dos pies.

Tiña de los pies, *tinea pedis* o pie de atleta

Su causa es *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* variedad *mentagrophytes* o *interdigitale* (*T. interdigitale*) y menos por *E. floccosum*; predomina en varones adultos, pero también se observa en mujeres y niños (fig. 6-17). Afecta pliegues interdigitales, plantas y bordes de los pies. Se manifiesta por escamas, maceración, grietas y fisuras (intertriginosa), casi siempre debida a *T. rubrum*; vesículas y ampollas (vesiculoampollar) o ulceraciones y costras melicéricas (aguda), generalmente ocasionada por *T. mentagrophytes*; escamas y áreas de hiperqueratosis (hiperqueratósica, seca o en mocasín); también debida a *T. rubrum*. Puede extenderse a los bordes del pie, a su cara dorsal, o dar formas "en mocasín" o "en calcetín" según el nivel de la afección. La evolución es crónica, se acompaña de prurito y olor fétido; cursa con exacerbaciones en temporadas calurosas y remisiones en épocas frías. En casos crónicos, puede haber una coloración verdosa interdigital que indica asociación a microorganismos gramnegativos, como *Pseudomonas* (complejo dermatofitósico); también puede haber concomitancia con corinebacterias (eritrasma interdigital) y fluorescencia roja con luz de Wood (cap. 27).

En niños puede haber una modalidad inflamatoria con lesiones interdigitales o vesículas plantares, pero es más frecuente la forma seca con anhidrosis, descamación fina y pulverulenta, así como acentuación de los pliegues de flexión (fig. 6-17).

Tiñas de las uñas, *tinea unguium* u onicomicosis dermatofítica

Es propia de adultos y áreas urbanas. Predomina en uñas de los pies (70%), en especial de los primeros dedos (95%), en 27% afecta uñas de las manos y sólo en 3% simultáneamente manos y pies (fig. 6-16). Predisponen los traumatismos y la causa principal es *T. rubrum* (87%). Las manifestaciones clínicas se clasifican como sigue:

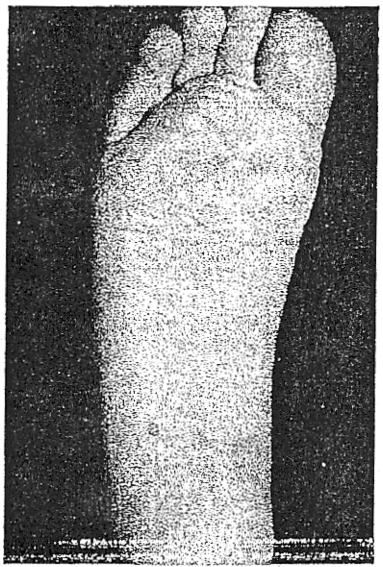


Fig. 6-17. *Tinea pedis* por *T. rubrum*, niño de ocho años de edad.

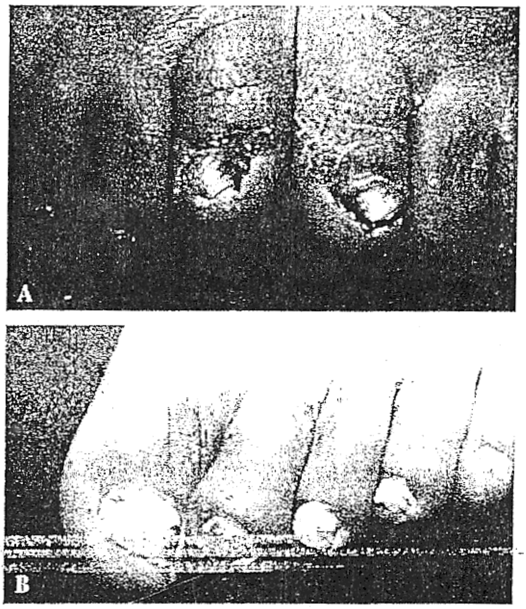


Fig. 6-18. Onicomicosis. *A*, subungueal distal; *B*, leuconiquia tricofítica.

Clasificación clínica de onicomicosis

A. Subungueal
Distal-lateral
B. Blanca superficial
C. Blanca proximal subungueal
D. Distrófica total
E. Endonyx
F. Paroniquia*

En la onicomicosis subungueal distal y lateral, la manifestación más importante es la hiperqueratosis subungueal. Las uñas son opacas, de color amarillento, café (marrón) o grisáceo, son friables y están erosionadas; los bordes dan la impresión de duplicarse (fig. 6-18). Puede observarse engrosamiento (paquioniquia), despegamiento (onicólisis) y es poco frecuente la invasión de la lámina ungueal (onixis) y la paroniquia. La evolución es crónica con invasión lenta y progresiva.

La onicomicosis blanca superficial o leuconiquia tricofítica predomina en el primer dedo del pie. Se caracteriza por pequeñas zonas de color blanco porcelana con superficie rugosa, pero puede extenderse a toda la lámina. Se origina por *T. mentagrophytes* variedad *interdigitale* o *T. rubrum*, pero también puede ser ocasionada por *Acremonium*, *Aspergillus* y *Fusarium* (fig. 6-18). En la forma subungueal blanca proximal, está afectada la parte subungueal de la uña por debajo de la cutícula, es de color blanco y avanza con el crecimiento de la uña. En las dos modalidades anteriores cuando la afección es total, es frecuente la concomitancia con inmunosupresión. En la variedad endonyx, la afección es de las partes media y distal de la uña, la cual toma un aspecto laminar sin alteración del tejido subungueal; se ha descrito causada por *T. soudanense* y *T. violaceum*. Cada día se observan con más frecuencia formas pigmentadas o melanoniquia en las diferentes variedades clínicas, habitualmente generadas por *T. rubrum* y por varios hongos oportunistas.

En la modalidad distrófica total hay invasión de la lúnula, las uñas se rompen y desmoronan, tienen aspecto de madera carcomida y dejan un lecho engrosado que también puede quedar destruido (fig. 6-18). Hay formas secundarias a cualesquiera de las formas descritas. Las onicomicosis por *S. dimidiatum* o *S. hyalinum* producen onicólisis y algunas veces paroniquia, y puede dar uñas pigmentadas (ver cap. 31).

---

* Es ocasionada fundamentalmente por *Candida*, pero también puede deberse a *Fusarium* y *Scopulariopsis*.

Dermatofitosis inflamatorias

Pueden depender de la respuesta inmunitaria, del dermatófito en sí o de la aplicación prolongada de glucocorticoides. El aspecto modificado de la dermatofitosis de base se llama corticoestropeo, que se observa sobre todo en *tinea cruris*, y consiste en mayor eritema y extensión de las lesiones, presencia de placas satélite, estrías atróficas y en el estudio micológico, aislamiento del dermatófito (*T. rubrum* o más de un dermatófito) y *C. albicans* (fig. 20-9, cap. 20).

El querión puede afectar cualquier parte de la piel (fig. 6-7), y se caracteriza por placas inflamatorias con pústulas foliculares, abscesos, úlceras y costras melicéricas. Puede curar solo en dos a cinco meses. Es la manifestación óptima de inmunidad adecuada.

Se ha descrito una forma queloidea en piel cabelluda y una forma profunda quística en ingles.

Granuloma tricofítico o dermatofítico

Suele depender de *T. rubrum*, aunque el caso original fue por *T. violaceum* (Majocchi). Se manifiesta por nódulos de consistencia firme, únicos o múltiples, casi siempre confluentes; pueden disponerse en placas eritematoescamosas arciformes y excepcionalmente verrugosas (fig. 6-19). La evolución es crónica y poco dolorosa. En las mujeres se localiza en las extremidades inferiores y hay antecedente de rasurado de las mismas; en otros sitios, casi siempre hay uso previo prolongado de glucocorticoides. En las formas solitarias, la inmunidad celular es adecuada y la tricofitina es positiva. En las modalidades diseminadas, se encuentra algún grado de inmunodepresión. La perifoliculitis nodular granulomatosa de piernas descrita por Wilson en 1952, se considera una variante clínica y también se han descrito abscesos por dermatófitos.

Esta forma granulomatosa, también conocida como granuloma de Wilson-Majocchi, es en esencia una foliculitis dermatofítica con perifoliculitis granulomatosa que se puede dividir de una manera sencilla en: forma clásica o típica, caracterizada por lesiones nodulares ubicadas fundamentalmente en las extremidades inferiores, y la forma atípica, con placas, celulitis o aspecto de sarcoma de Kaposi de topografía variada y observada casi siempre en inmunodeficientes.

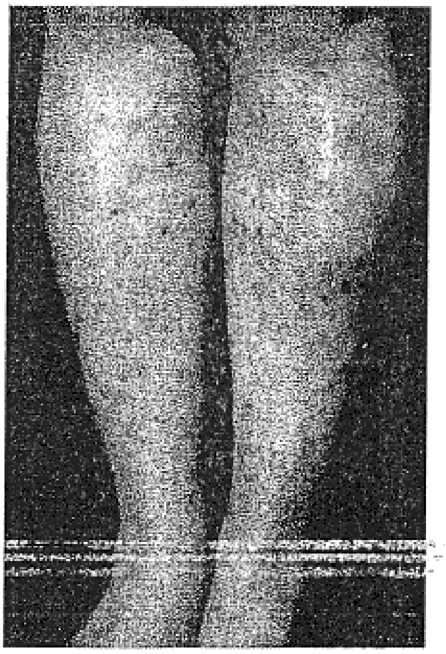


Fig. 6-19. Granuloma tricofítico por *T. rubrum*.

Seudomicetoma

Para muchos autores es una variedad de granuloma dermatofítico, pues no hay la formación de verdaderos granos, y la enfermedad no es exógena, pues depende de una tiña corporal previa. En la biopsia, se encuentran seudogranos formados por agregados de hifas sueltas o más o menos compactas con fenómeno de Splendore-Hoeppli. Éstos son causados por *M. canis*, *T. rubrum*, *M. audouinii* y *M. ferrugineum*.

Enfermedad dermatofítica, dermatofitosis profunda generalizada o enfermedad de Hadida

En esta presentación clínica excepcional, el hongo invade tejidos profundos y puede afectar vísceras; en la piel, las lesiones muestran distribución craneocaudal, las cuales están constituidas por nódulos y placas escamosas. Sin duda hay un factor hereditario o racial, pues la mayoría de los casos se ha descrito en Argelia.

Estudio micológico

El estudio con luz de Wood (cuadro 5-1, cap. 5) permite establecer si los pelos presentan fluorescencia o no (cuadro 6-6), y de manera práctica sólo hay fluorescencia en pelos microspóricos y en fávicos por *T. schoenleinii*. El análisis directo de pelos, escamas o raspado de uñas se lleva a cabo con hidróxido de potasio; en el caso de pelos, aquél también puede practicarse con lactofenol para preservar las estructuras más tiempo (cap. 5) o con negro de clorazol que facilita la observación, así como el blanco de calcoflúor y uso de microscopio de fluorescencia.

En escamas, se observan filamentos largos o tabicados y artrosporados; en tokelau y en corticoestropeo, los filamentos son abundantes (figs. 5-2, cap. 5 y 6-20). Los pelos pueden presentar cinco tipos de parasitación (figs. 5-2, cap. 5; 6-4, 6-21, 6-22 y 6-23), dos endothrix y tres ectoendothrix (cuadro 6-6). Del tipo *endothrix* se distinguen la parasitación tricofítica (*T. tonsurans*) con gran cantidad de esporas agrupadas densamente en el interior del pelo, y una forma fávica con escasas esporas y filamentos, así como con vesículas de aire en el interior del pelo (*T. schoenleinii*).

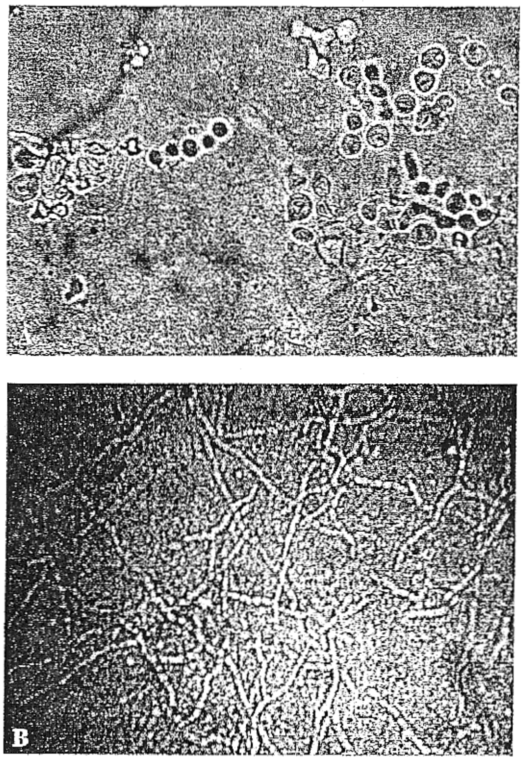


Fig. 6-20. Examen directo. *A*, filamentos artrosporados; *B*, filamentos en *tokelau*.

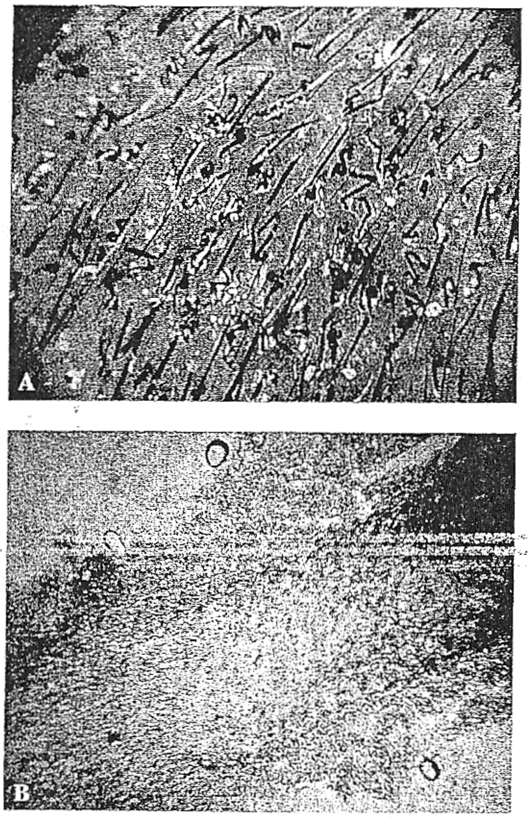


Fig. 6-21. Parasitación del pelo. *A*, examen con dermatoscopio; *B*, *ectoendothrix*, microspórico.

La parasitación ectoendothrix (*ecotothrix* clásica) tiene una modalidad microspórica (*M. canis*) con esporas pequeñas que forman un manguito alrededor del pelo, una forma microide con esporas con disposición laxa alrededor del pelo (*T. mentagrophytes*) y una presentación megasporada (*T. verrucosum*) con grandes esporas alrededor del pelo. Cuando *T. rubrum* parasita el pelo, es ectoendothrix.

El cultivo se efectúa en los medios habituales con antibióticos o sin ellos. Los hongos se caracterizan por tolerar cicloheximida y alcalinizar el medio cuando crecen en agar con glucosa o peptona. Para estimular la fructificación, se utiliza agar-patata o agar-harina de maíz (*corn meal*).

Si no se dispone de personal especializado, se recomienda el medio de prueba de dermatófito (DTM, por sus siglas en inglés, *dermatophyte*

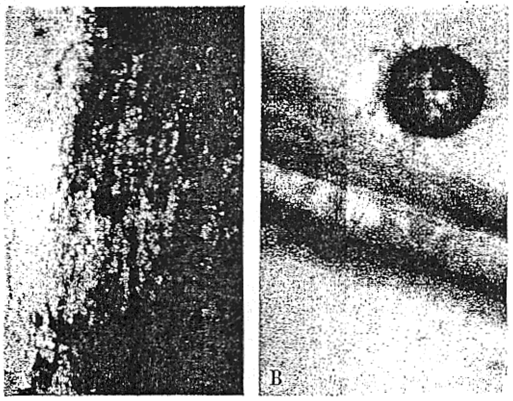


Fig. 6-22. Parasitación del pelo. *A*, microide; *B*, órganos perforadores.

test-medium), medio con antibacterianos y rojo fenol como indicador (cap. 33); de esta manera, se inhiben bacterias y si crece un dermatófito, hay viraje de color amarillo a rojo; sin embargo otros hongos pueden también causar el viraje.

Una técnica sencilla para el aislamiento es el método del tapiz o del terciopelo sintético (cap. 5), el cual es útil en grandes encuestas epidemiológicas o para enviar muestras por correo. Se incuba a la temperatura ambiente y se observan las colonias en menos de una a dos semanas. La obtención de muestras para el cultivo se ha mejorado con la utilización de cepillos dentales, de pelo o de cuerpo, así como hisopos para la obtención y el sembrado de las muestras.

La identificación se logra al estudiar las características macroscópicas y microscópicas de las colonias; velocidad de crecimiento, tamaño, color, aspecto y textura; tipo de filamentos, tabiques, clamidosporas, hifas especiales (fig. 3-6, cap. 3), y sobre todo por las características de los macroconidios (cuadro 6-7), que en *Trichophyton* son de paredes lisas (fig. 6-1), en *Microsporum* equinulados (fig. 6-2) y en *Epidermophyton* (que no tiene microconidios) también son lisas (fig. 6-3).

Género *Trichophyton.* Tiene microconidios abundantes, globosos o piriformes de 2 a 4 micras de diámetro y escasos macroconidios de paredes delgadas, fusiformes o elongados de 4 a 8 por 8 a 50 micras (fig. 6-1 y cuadro 6-7).

La especie más frecuente es *T. rubrum* (fig. 6-24), con morfología microscópica variable, y que con más frecuencia genera colonias de color blanco, algodonosas con un pigmento rojizo o rojo oscuro en el reverso (figs. 6-25 y 6-26); algunas cepas producen un pigmento melanoide que se difunde en el medio y colorea todo el plato. También hay cepas granulosas y plegadas. Los microconidios pueden ser numerosos o escasos, son ovales y nacen a los lados de las hifas; las formas granulosas tienen muchos macroconidios. Cuando se confunde con otros dermatófitos es conveniente la resiembra en agar harina de maíz para observar en 6 a 10 días el pigmento rojo característico.

Le sigue en importancia *T. mentagrophytes*, el cual posee múltiples variedades morfológicas que se han abandonado en la nomenclatura (figs. 6-27 y 6-28). Las cepas antropófilas se describen como vellosas (*T. mentagrophytes* variedad *interdigitale*) o algodonosas de color blanco cremoso

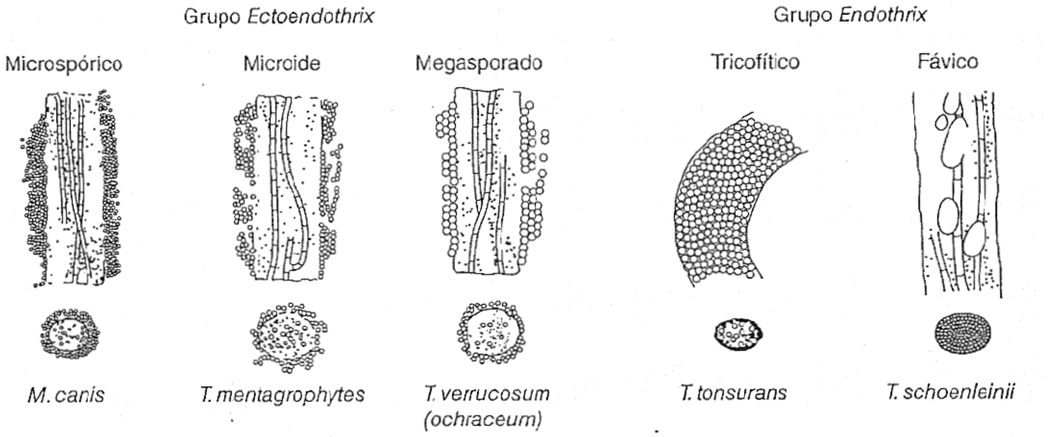


Fig. 6-23. Tipos de parasitación del pelo. (Modificada de Segretain G. Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris: Maloinc, 1979.)

Cuadro 6-7. Características de los cultivos de dermatófitos

	Características de las colonias				Características microscópicas			
Dermatófito	*Crecimiento*	*Color*	*Superficie y aspecto del anverso*	*Reverso*	*Hifas*	*Microconidios*	*Macroconidios*	*Otras características*
E. floccosum	Moderado (10 a 14 d)	Verde oliva, amarillento	Finamente vellosa, plegada, estrellada	Café (marrón) anaranjado	En raqueta, clamidosporas	No hay	En clava o basto, 2 a 3 loc., en "racimos de plátanos" Deformados.	Pleomorfismo rápido. No afecta pelo
M. audouinii	Moderado (7 a 10 d)	Gris	Aterciopelada, plana, en "piel de ratón"	Café (marrón) rojizo	Pectinadas, clamidosporas	Infrecuentes	En huso, extremos afilados, pared gruesa, 6 o más loc.	No crece en medio con arroz
M. canis	Moderado (6 a 10 d)	Blanco amarillento	Vellosa, plana, radiada, o lanosa	Anaranjado	En raqueta, clamidosporas, cuerpos nodulares	Ocasionales	En huso, paredes delgadas, menos de 6 loc.	Crece en medio con arroz
M. gypseum	Rápido (6 d)	Café canela	Pulverulenta, granulosa, plana	Café (marrón)		Ocasionales	Escasos, en cigarro o salchicha, pared delgada, 1 a 6 loc.	Pleomorfismo rápido
T. mentagrophytes	Moderado (7 a 10 d)	Blanco marfil	Pulverulenta, granulosa, plana, centro acuminado	Vinoso*	En raqueta, astas de ciervo, espirales, zarcillos	Abundantes, en racimos, redondos	Escasos, fusiformes, largos, estrechos, en "punta de lápiz"	*In vitro* perfora pelos en 4 sem. Es ureasa + en 5 a 7 d

d = días; sem = semanas; loc. = lóculos; + = positivo; * no siempre.

(continúa)

Cuadro 6-7. Características de los cultivos de dermatofitos (*continuación*)

	Características de las colonias				*Características microscópicas*			
Dermatófito	*Crecimiento*	*Color*	*Superficie y aspecto del anverso*	*Reverso*	*Hifas*	*Microconidios*	*Macroconidios*	*Otras características*
T. rubrum	Moderado (14 d)	Blanco, difunde pigmento	Vellosa, algodonosa o granulosa y plana	Rojo sangre	Pectinadas, clamidosporas	Piriformes en lágrima, a los lados del filamento	Ocasionales	*In vitro* no perfora pelos, produce pigmento en agar-patata y "*corn meal*". Var. *granulosum* es ureasa +
T. tonsurans	Moderado (4 a 14 d)	Variable, gris, café (marrón) "sulfuroso"	Crateriforme, cerebriforme, plegada o plana, pulverulenta	Café (marrón) rojizo	Clamidosporas, artrosporas	Piriforme, en globo aerostático	Infrecuentes	No produce pigmento en agar-patata. Requiere tiamina
T. violaceum	Lento (14 d)	Púrpura o crema	Glabra, cerebriforme, cérea	Púrpura*	Candelabros fávicos	Infrecuentes	Infrecuentes	Requiere parcialmente tiamina
T. concentricum	Lento (10 d)	Blanco, crema, rojo amarillento	Glabra, plegada	No hay	"Distorsionadas", candelabros	Infrecuentes	En "cola de rata"	Cincuenta por ciento de las cepas requiere tiamina
T. verrucosum	Lento (15 a 30 d)	Blanco grisáceo	Glabra, plegada	No hay	Clamidosporas en cadenas, "cascabel de serpiente"	En lágrima		Crecimiento óptimo a 37°C. En 80 a 85% requiere inositol.

d = días; sem = semanas; loc. = lóculos; + = positivo; * no siempre.

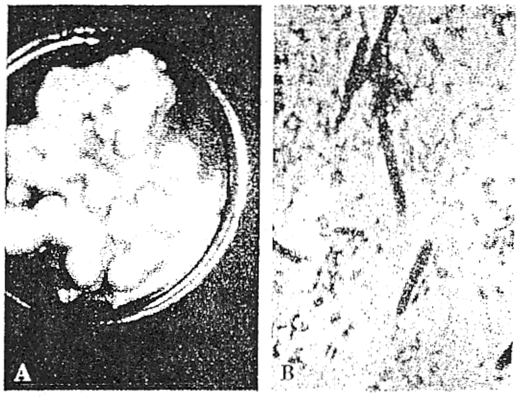


Fig. 6-24. *T. rubrum. A,* colonia; *B,* microconidios y macrocronidios en salchicha.

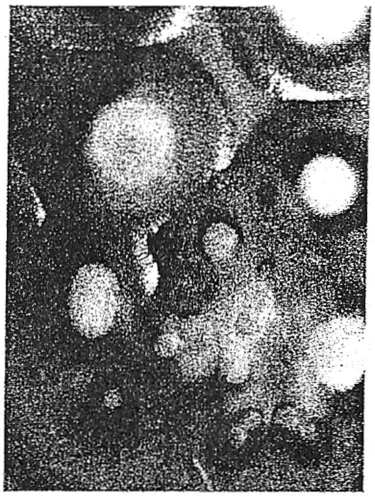


Fig. 6-26. *T. rubrum,* colonia con pigmento rojo.

y pulverulentas en el centro (fig. 6-29); las zoófilas son evidentemente granulosas (*T. mentagrophytes* variedad *mentagrophytes*) con un color blanco cremoso, pulverulentas con los márgenes radiados; en el reverso, hay un color rojo o café (marrón). Se observa abundancia de microconidios esféricos, los cuales nacen en cúmulos así como a lo largo de las hifas; los macroconidios son cilíndricos y de paredes delgadas y frecuentemente se ven hifas en espiral.

Trichophyton mentagrophytes variedad *erinacei* se halla en erizos; algunos lo consideran una especie aparte (*T. erinacei*), produce colonias de crecimiento rápido, superficie blanca y pulverulenta y en el reverso tienen un color amarillo brillante (fig. 6-30); se conocen numerosos microconidios elongados que nacen a los lados de las hifas. Se distingue de *T. mentagrophytes* por su inhabilidad para utilizar urea. *Trichophyton mentagrophytes* variedad *quinckeanum* genera favus en ratones.

Están en aumento las infecciones por *T. tonsurans* (fig. 6-27), el cual da lugar a colonias pulverulentas que se pliegan con la edad; el color de la superficie puede ser blanco, gris, ante o amarillo. Por lo general hay un color café (marrón) oscuro en el reverso. Los microconidios son numerosos y de tamaño variable, nacen a los lados de las hifas o en brazos cortos, se disponen en ángulo recto con respecto a éstas (Cruz de Lorena); son comunes las clamidosporas e infrecuentes los macroconidios de paredes delgadas y lisas con algunas hifas en espiral. Se reconocen dos especies: *T. tonsurans* variedad *tonsurans* y variedad *sulfureum.*

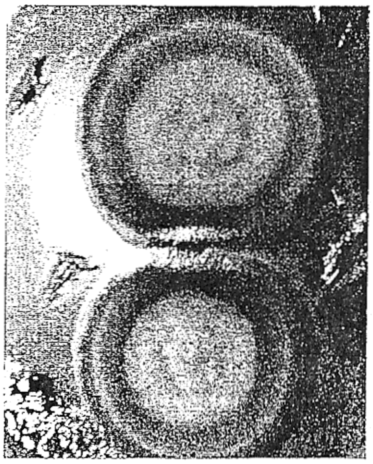


Fig. 6-25. *T. rubrum,* colonia con difusión del pigmento.

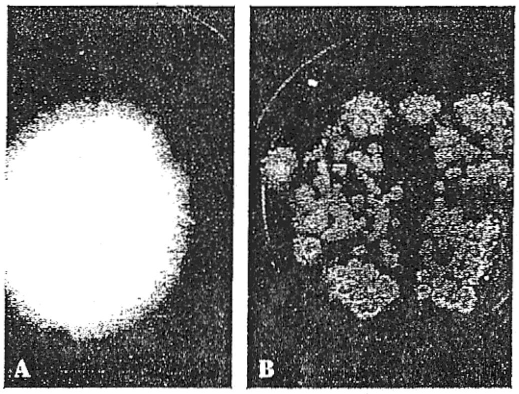


Fig. 6-27. Colonias. *A, T. mentagrophytes; B, T. tonsurans.*

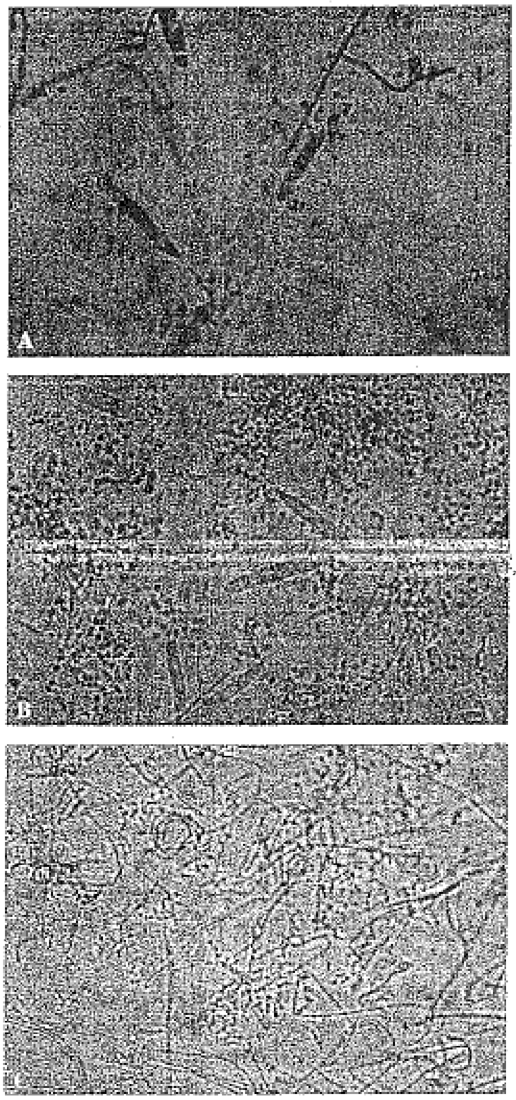


Fig. 6-28. *T. mentagrophytes. A* y *B*, microconidios redondos y macroconidios; *C*, microconidios en racimos e hifas en tirabuzón.

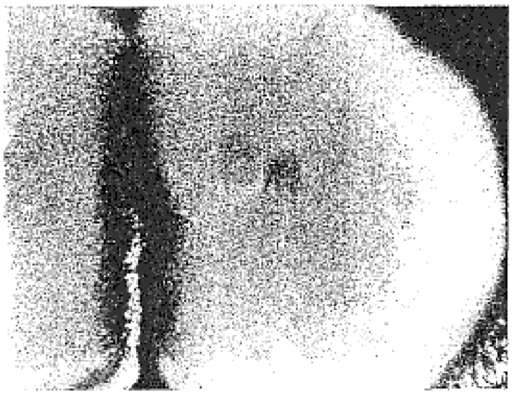


Fig. 6-29. Colonia de *T. interdigitale.*

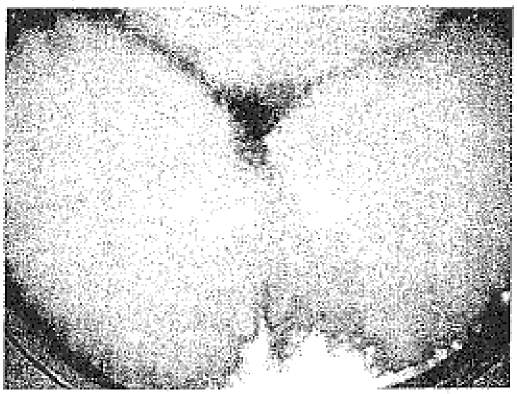


Fig. 6-30. Colonia de *T. erinacei.*

Trichophyton violaceum (fig. 6-31) genera colonias glabras o céreas de crecimiento lento y textura firme, las cuales son de color violáceo o rojizo. Al microscopio, se observan hifas tortuosas y las estructuras de reproducción son infrecuentes. Los medios con tiamina disminuyen el pleomorfismo y quizás haya macroconidios alargados y microconidios en forma de clava.

Trichophyton verrucosum (fig. 6-32) da colonias de crecimiento muy lento con textura dura; el cultivo es más rápido a 37°C y crece mejor si se adiciona 0.1% de extracto de levadura. Las colonias son vellosas y de color blanco o amarillento. Puede haber microconidios en forma de lágrima y macroconidios en forma de "cola de rata", pero por lo regular están ausentes; en cambio, hay gran cantidad de clamidosporas que toman una disposición de "cascabel de serpiente" y son particularmente numerosas a 37°C. Es útil el medio con tiamina.

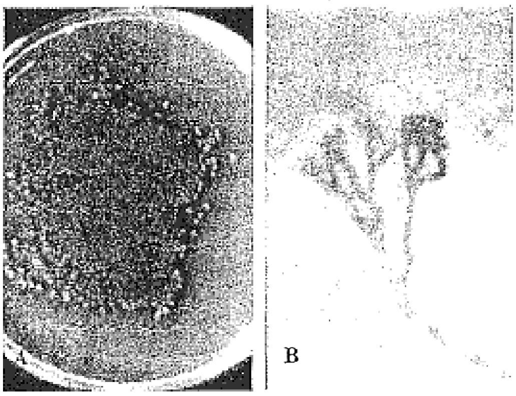


Fig. 6-31. *A*, colonia de *T. violaceum*; *B*, candelabro fávico.

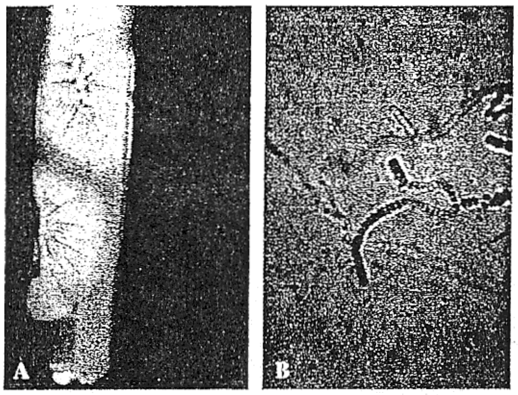


Fig. 6-32. *T. verrucosum. A,* colonia; *B,* clamidosporas en cascabel.

Trichophyton concentricum (fig. 6-33) genera colonias de crecimiento lento y aspecto céreo, de color blanco cremoso o ligeramente rosadas, grises o ante, de superficie blanda, cerebriformes y que al microscopio producen hifas en "asta de ciervo" y clamidosporas; no afecta pelos de la cabeza.

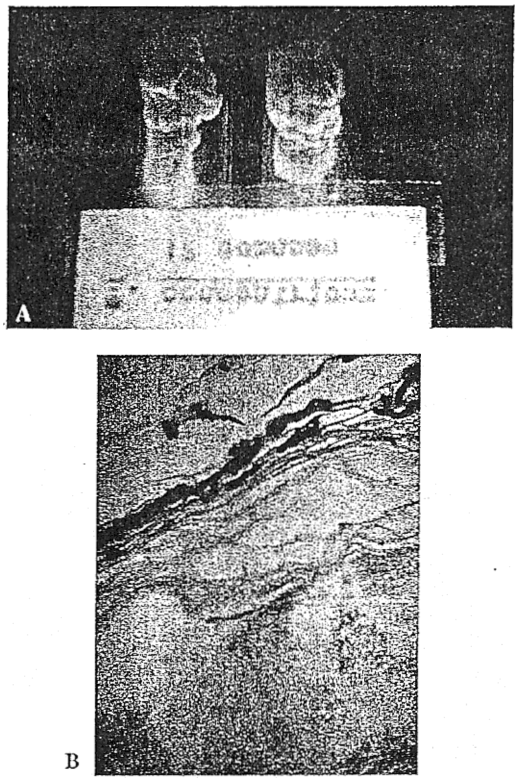


Fig. 6-33. *T. concentricum. A,* colonia; *B,* filamentos en capa córnea.

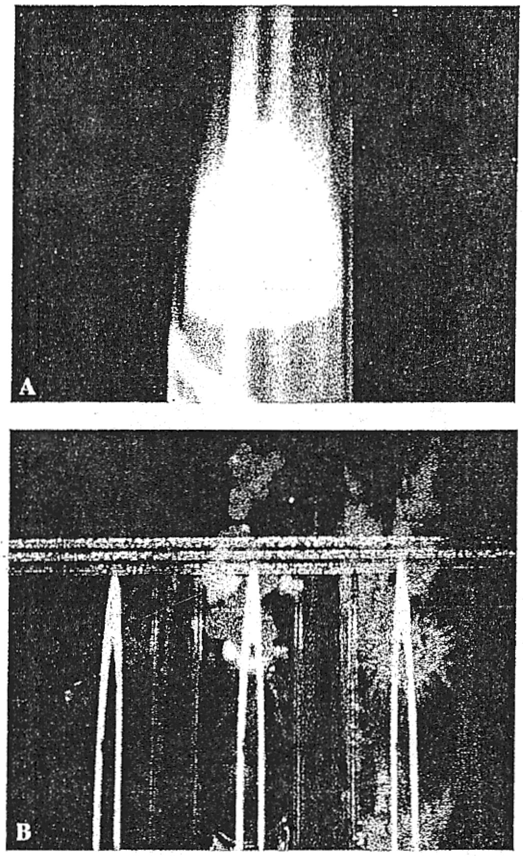


Fig. 6-34. Colonias de *T. schoenleinii (A)* y *T. soudanense (B).*

Trichophyton schoenleinii (fig. 6-34) da colonias de crecimiento lento con una superficie glabra de color blanco grisáceo, aspecto cerebriforme y micelio sumergido en los bordes de la colonia. La principal característica es la presencia de hifas en "asta" o "cuerno" ("candelabros fávicos"), es decir, extremos ramificados y redondeados o hinchados. No se encuentran formas de reproducción.

Trichophyton soudanense (fig. 6-34) produce colonias glabras de crecimiento lento, con textura suave y flecos radiados o en forma de estrella; el color es naranja, pero algunas cepas producen un color rojo con el tiempo. Puede haber hifas a los lados de los filamentos, pero su principal característica es la presencia de hifas ramificadas y reflexivas o hifas en pequeños fragmentos; tal vez se observen microconidios piriformes.

Tienen limitación geográfica: *T. ajelloi, T. equinum* variedad *equinum, T. equinum* variedad *autotrophicum, T. simii, T. gourvilii, T. megninii* y *T. yaoundei.*

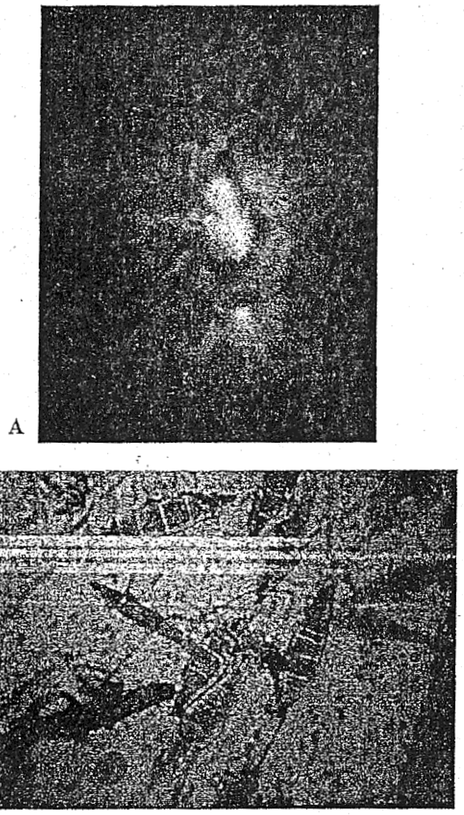


Fig. 6-35. *M. canis. A,* colonia; *B,* macroconidios en huso, más de seis lóculos.

Género *Microsporum*. La especie observada más a menudo y más importante en este grupo es *M. canis* (fig. 6-35). Se caracteriza por colonias de crecimiento rápido de superficie plana y abundantes hifas aéreas que dan un aspecto velloso a la superficie; el centro toma un color ante y hay un color amarillo naranja en los bordes y al reverso. Se observan macroconidios fusiformes de 7 a 20 por 30 a 60 micras con extremos afilados y paredes gruesas con espículas o equinuladas (fig. 6-2); presentan 1 a 15 lóculos (cuadro 6-7). Se pueden observar hifas en "raqueta", pectinadas y clamidoconidios. Se pueden encontrar formas glabras de textura cérea, vellos muy finos en la superficie y con micelio sumergido en los bordes; estas cepas son inestables y revierten a su forma original con la edad. Tiene dos variedades: *distortum* y *obesum*.

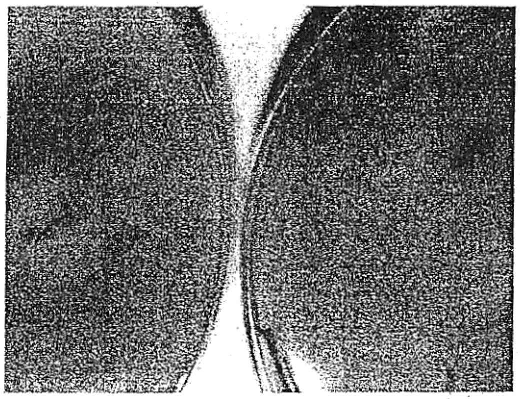


Fig. 6-36. Colonia de *M. audouinii.*

Dentro de este género, tiene interés histórico *M. audouinii*, que produce colonias planas de color blanco, textura sedosa y el reverso es de color rosado o durazno (fig. 6-36). Puede haber microconidios elongados y, si hay macroconidios, tienen un aspecto distorsionado. Se conocen dos variedades: *langeroni* y *rivalieri*, aunque algunos todavía las consideran especies: *M. langeroni* y *M. rivalieri* (fig. 6-37). La primera produce colonias color café (marrón) o rosado, con surcos radiados; la segunda genera colonias plegadas blancogrisáceas, céreas, que semejan vidrio de reloj, presenta hifas pectinadas, es decir, con prolongaciones en forma de peine. Por análisis de polimorfismo del DNA amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD-PCR) se ha mostrado que *M. langeroni* y *M. audouinii* son variantes morfológicas de la misma especie.

El dermatófito geófilo de mayor importancia es *M. gypseum* (fig. 6-38), el cual desarrolla colonias de crecimiento rápido de color canela o ante y textura pulverulenta; hay microconidios y macroconidios fusiformes con puntas romas, paredes gruesas y menos de seis lóculos. *Microsporum fulvum* es una especie antes clasificada en

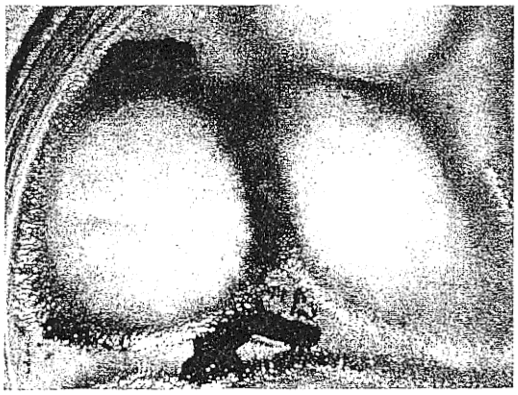


Fig. 6-37. Colonia de *M. rivalieri.*

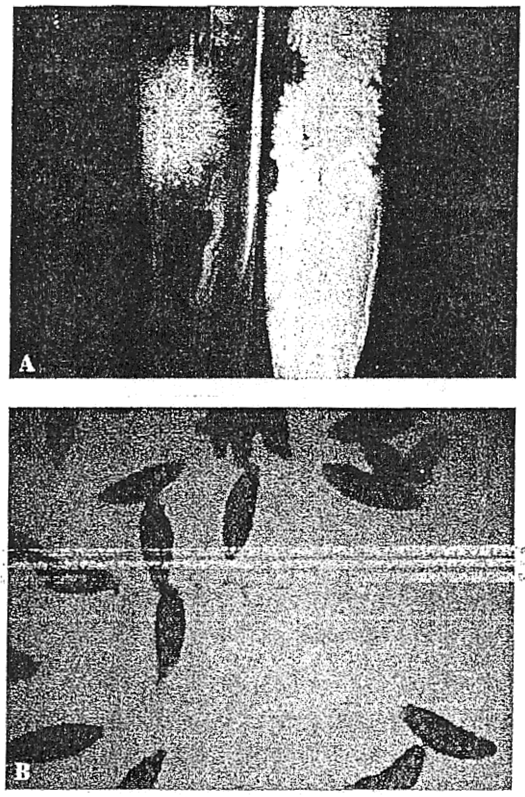


Fig. 6-38. *M. gypseum. A,* colonia; *B,* macroconidios, menos de seis lóculos.

el complejo *M. gypseum*; la colonia es plana y pulverulenta de color ante o rosado, presenta macroconidios en forma de bala e hifas en espiral. *Microsporum nanum* se clasifica como geófilo y zoófilo; es probable que los cerdos lo adquieran del suelo; las colonias son de color blanco amarillento y presentan macroconidios con uno a tres lóculos. *Microsporum ferrugineum* da colonias radiadas, es de color amarillento o rojo oxidado y en el análisis microscópico se observan hifas en bambú. *Microsporum gallinae* difunde abundante pigmento rosado. *Microsporum cookei* genera colonias granulosas con pigmento rojizo. *Microsporum persicolor* da lugar a colonias plegadas pulverulentas en el centro de color rosado-amarillento y reverso ocre; en agar peptona al 1% producen un color rosa intenso y al microscopio son semejantes a las de *T. mentagrophytes*, con microconidios piriformes o esféricos e hifas en espiral, pero los macroconidios son más fusiformes y ligeramente rugosos en las puntas; no afecta pelos de la cabeza. *Microsporum praecox* da colonias granulosas con conidios similares a los de *M. gypseum*; *M. vanbreuseghemii* origina colonias algodonosas con pigmento verdoso. Son poco frecuentes y con limitación geográfica: *M. equinum, M. cookei, M. fulvum, M. gallinae, M. racemosum* y *M. vanbreuseghemii.*

Género *Epidermophyton*. Sólo tiene una especie patógena para seres humanos, *E. floccosum*, que es antropófila y para fines prácticos no afecta pelos de la cabeza, aunque se han informado casos excepcionales. Se caracteriza por colonias radiadas y finamente pulverulentas de crecimiento rápido, de color verdoso (caqui); cuando envejece aparecen parches algodonosos y plegamientos. Hay macroconidios de 7 a 12 por 20 a 40 micras de diámetro, de paredes delgadas, en forma de mazo o clava con un extremo redondeado (figs. 6-3 y 6-39). No hay microconidios (cuadro 6-7), pero hay numerosas clamidosporas sobre todo en colonias viejas; la imagen microscópica hace el diagnóstico.

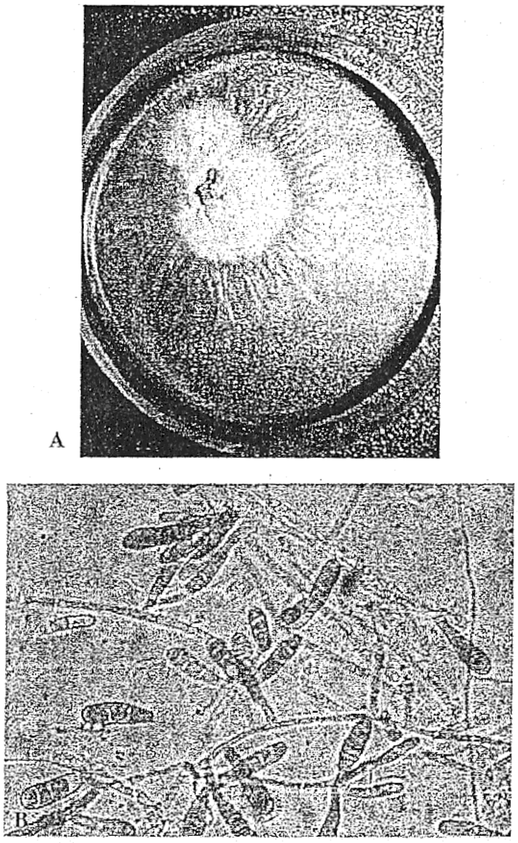


Fig. 6-39. *E. floccosum. A,* colonia; *B,* conidios en mazo.

Datos histopatológicos

En las formas superficiales, no es indispensable la biopsia ni hay una imagen específica. En epidermis, se observa hiperqueratosis con paraqueratosis y presencia de hifas entre las células córneas. En tiña de la cabeza, se detectan los pelos parasitados, con artrosporas redondeadas (fig. 6-40). En dermis, se presentan vasodilatación e infiltrado linfocitario perivascular. A veces la reacción inflamatoria es subaguda o crónica. En las modalidades inflamatorias, predominan los infiltrados de polimorfonucleares; el querión puede expresar desde una foliculitis supurativa hasta una dermatitis supurativa y granulomatosa que da lugar a alopecia cicatrizal y fibrosis. En manos y pies, predomina la hiperqueratosis y la acantosis; puede haber espongiosis y formación de vesículas.

En el granuloma dermatofítico, se encuentran las esporas en el pelo o libres en los tejidos y rodeadas de reacción inflamatoria intensa, incluso con células gigantes de tipo cuerpo extraño; en el seudomicetoma, hay seudogranos de 80 a 500 micras con filamentos abundantes y fenómeno de Splendore-Hoepplii. En onicomicosis subungueal, las esporas o los filamentos se observan en el hiponiquio o en el lecho ungueal y muestran distribución horizontal (fig. 6-41); la reacción inflamatoria es mínima; en la leuconiquia los hongos se comportan como saprófitos con hifas "distorsionadas", artrosporas e incluso órganos perforadores. Las estructuras fúngicas se visualizan mejor con tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott.

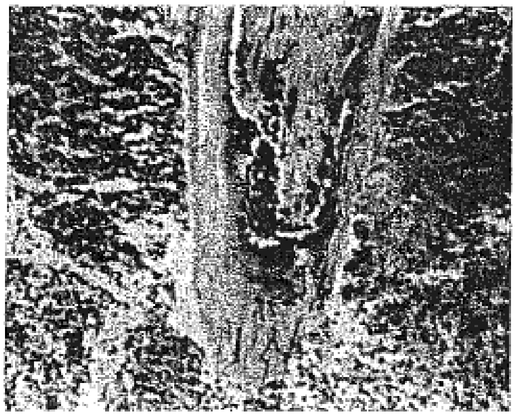


Fig. 6-40. Biopsia en tiña de la cabeza, esporas y filamentos en el folículo piloso.

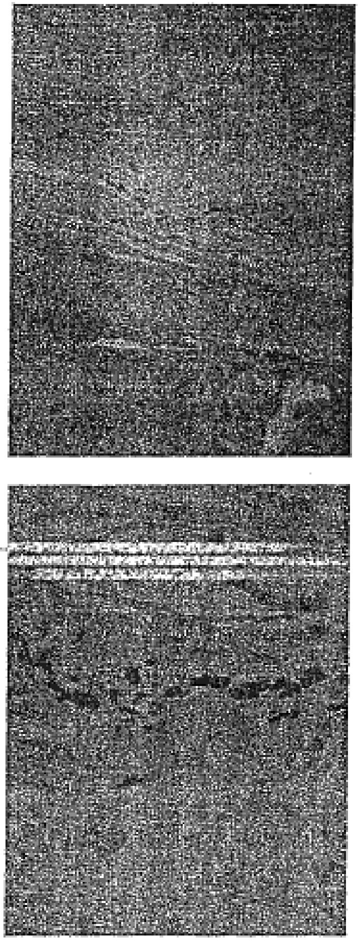


Fig. 6-41. Biopsia en onicomicosis, filamentos en lámina ungueal.

DATOS DE LABORATORIO

Luz de Wood

Se realiza en un cuarto oscuro y se utiliza una lámpara de luz ultravioleta de aproximadamente 366 nm y que da una fluorescencia verde en pelos microspóricos, amarillo verdosa en favus y no hay en tiñas tricofíticas.

Intradermorreacción con tricofitina

No tiene utilidad práctica. La tricofitina es un antígeno que se obtiene de filtrado obtenido de cultivos de *T. mentagrophytes* y junto a otros antígenos valora inmunidad celular. En formas inflamatorias o granuloma localizado, da respuesta positiva o hiperérgica; en modalidades secas o en uñas, casi siempre es negativa; se encuentra positiva en la población en general que se explica por un contacto previo con el hongo.

Presencia de ureasa

El agar urea base se usa para medir la presencia de ureasa, se prepara en forma sólida y se coloca en tubos. Un cambio en el color del medio de amarillo a rojo antes de siete días indica la factibilidad para utilizar la urea. *Trichophyton rubrum* y *T. erinacei* son negativos y *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* y *T. megnini*, son positivos; *T. raubitschekii* (Kwon-Chung y Bennett, 1992) es positivo; ese hongo es similar a *T. rubrum*, pero por esta característica algunos lo consideran una especie diferente.

Prueba de órganos perforadores

Se practica *in vitro* para producir perforaciones transversales en los pelos. Se usan pelos de color claro (de preferencia de niño) o rubios, aunque en veterinaria se usan crines de caballos, se esterilizan y se colocan con extracto de levadura diluido en una caja de Petri; después de la inoculación con la colonia a estudiar, se incuban por dos semanas. Producen órganos perforadores *T. mentagrophytes* y *M. canis* y no lo hacen *T. rubrum* y *M. equinum* (cap. 5). Sirve para diferenciar fundamentalmente *T. mentagrophytes* de *T. rubrum* (fig. 6-22).

Infección experimental

Se logra en cuyos (cobayos) y se reproduce la parasitación observada en los seres humanos.

Temperatura óptima de crecimiento

Trichophyton verrucosum crece exuberante a 37 °C; los demás dermatófitos se desarrollan a la temperatura ambiente.

Crecimiento en arroz

Se colocan granos de arroz en un pequeño frasco o botella, se cubren con agua destilada y se ponen en el autoclave para la esterilización. Los hongos se inoculan en la superficie de los granos y se incuban por 7 a 14 días. Esta prueba distingue *M. audouinii* que no crece en el arroz y *M. canis* y *M. gypseum* que sí crecen abundantemente.

Requerimientos vitamínicos

Permiten demostrar la utilidad de las vitaminas como factores de crecimiento, especialmente en el género *Trichophyton*. Por ejemplo *T. equinum* requiere ácido nicotínico, mientras que *T. tonsurans* y *T. violaceum* necesitan tiamina; algunas cepas de *T. concentricum* también utilizan esta última en 50% y *T. verrucosum* en 16%. *Trichophyton equinum* requiere ácido nicotínico y *T. megnini*, histidina. Se pueden usar tubos comercializados del 1 al 7 (Difco): el número 1 sólo contiene el medio base de caseína; el 2, inositol; el 3, inositol y tiamina; el 4, tiamina; el 5, ácido nicotínico; el 6, nicotinato de amonio, y el 7, histidina.

Biología molecular

Ha contribuido al mayor conocimiento de la taxonomía y las relaciones filogenéticas de los dermatófitos (fig. 6-42). Estas técnicas son de investigación, pero deben perfeccionarse en el futuro, ya que los dermatófitos son muchas veces difíciles de identificar por su variabilidad en los cultivos y su pleomorfismo, además de que pueden ayudar a conocer su virulencia o resistencia.

En los dermatófitos no se tienen métodos dignos de confianza para la identificación; se han utilizado ácido ribonucleico ribosomal (rRNA), secuencias de ácido ribosomal polimórfico (RFLP), Southern blotting y la amplificación del DNA usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés, *polymerase chain reaction*). El árbol filogenético de los dermatófitos sugiere que *T. mentagrophytes* variedad *interdigitale* se vincula con *Arthroderma benhamie*, y que el teleomorfo de *E. floccosum* debe encontrarse en *Arthroderma*. Se han utilizado técnicas moleculares, como la biotipificación para identificación del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP, por sus siglas en inglés, *restriction fragment length polymorphism*) del DNA mitocondrial

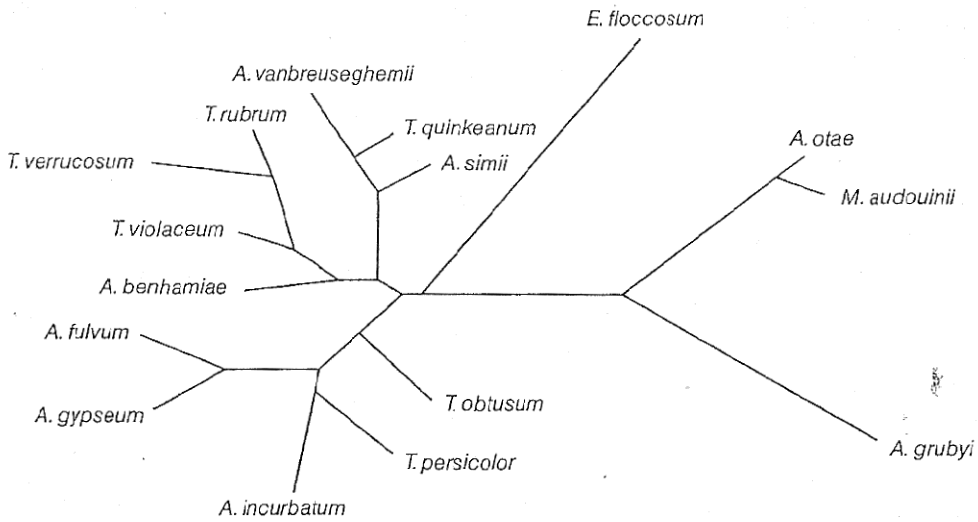


Fig. 6-42. Árbol filogenético en dermatofitos. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

(mtDNA) en *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* y *E. floccosum.* Por análisis de RNA se ha encontrado que *T. rubrum* tiene dos bandas prominentes de rRNA. La alta calidad del mtRNA fúngico se ha confirmado por hibridación con Northern blot con beta-actina cDNA.

Para evaluar la variabilidad genética, se ha usado tecnología basada en PCR, como es el análisis RAPD (por sus siglas en inglés, *random amplification of polymorphic DNA*) que puede utilizarse para la diferenciación de *T. mentagrophytes* variedad *interdigitale*, *T. rubrum* y *E. floccosum. Trichophyton mentagrophytes* en general tiene un axón heterogéneo, pero *T. interdigitale* de acuerdo a sus perfiles de restricción de mtDNA es homogéneo en Japón y muy similar a *A. vanbreuseghemii. Trichophyton tonsurans* y *T. schoenleinii* pueden considerarse variantes de *T. mentagrophytes*.

Se ha detectado heterogeneidad molecular de *Microsporum* y presencia del complejo *M. canis*, que *sensu lato* es zoofílico, pues hay otras especies relacionadas biológicamente, como *M. audouinii, M. langeroni, M. rivalieri, M. distortum, M. equinum* y *M. ferrugineum* que son conespecíficas con *M. canis*. Los epítetos *distortum, equinum, langeroni* y *rivalieri* hoy en día se están reduciendo a sinónimos. Por medio de RAPD-PCR, se ha mostrado que *M. langeronii* y *M. audouinii* son variantes morfológicas de la misma especie (fig. 6-42).

En onicomicosis, para aumentar la sensibilidad y la especificidad de métodos de diagnóstico se ha usado PCR y se ha encontrado que los fragmentos del gen que codifican para 18S-rRNA son amplificados en uñas enfermas, pero no en sanas y para reconocer las especies, los patrones de RFLP usando endonucleasas HaeIII, han sido lo suficientemente diferentes para reconocer distintas especies.

Complicaciones

Infección agregada y dermatitis por contacto; en pies, erisipela; en ingles, dermatitis crónica, o la aplicación a largo plazo de glucocorticoides tópicos puede dar lugar a candidosis (candidiasis) agregada (fig. 20-9, cap. 20). En formas inflamatorias, puede haber lesiones a distancia (ides), como pápulas, vesículas e incluso eritema nudoso o polimorfo.

Diagnóstico diferencial

La tiña de la cabeza, con dermatitis seborreica, alopecia areata, tricotilomanía, psoriasis, lupus eritematoso discoide, impétigo y foliculitis; la tiña del cuerpo, con psoriasis, dermatitis seborreica (sobre todo con las llamadas eccemátides figuradas), pitiriasis rosada, liquen simple, eccema numular, granuloma anular, liquen plano, lupus eritematoso, pitiriasis versicolor (figs. 7-2 a 7-5, cap. 7) y eritema anular centrífugo. El tokelau, con ictiosis y psoriasis. La tiña de la ingle, con candidosis (candidiasis) (fig. 20-9, cap. 20), eritrasma (fig. 27-1, cap. 27), psoriasis invertida, dermatitis seborreica y dermatitis por contacto; la de la barba, con sicosis vulgar, sifílides y acné; la de manos, con psoriasis y dermatitis por contacto; la de los pies, con psoriasis palmoplantar, impétigo, queratólisis plantar (figs. 29-1 y 29-2, cap. 29), dishidrosis, candidosis, queratosis arsenical e infecciones por *Hendersonula* o *Scytalidium* (fig. 31-23, cap. 31). La tiña de uñas, con candidosis (figs. 20-11 y 20-12, cap. 20), otras micosis o distrofia ungueal. La enfermedad dermatofítica con tuberculosis y sífilis terciaria.

Desde el punto de vista micológico, en el examen directo se puede confundir con filamentos de *Candida* (fig. 20-15, cap. 20), especie de *Malassezia* (fig. 7-7, cap. 7) y *Exophiala werneckii* (fig. 9-4, cap. 9). Los dermatófitos pueden confundirse entre sí.

Tratamiento

Las tiñas secas de la cabeza curan solas al llegar la pubertad; las formas inflamatorias desaparecen de manera espontánea en semanas o meses y dejan alopecia permanente; sin embargo, dada la contagiosidad en las primeras y la morbilidad en las segundas, siempre deben ser tratadas por el médico. El tratamiento más adecuado es la griseofulvina, a razón de 10 a 20 mg/kg de peso al día y, en casos resistentes, hasta 30 mg. En mayores de 12 años de edad, se proporcionan 500 mg/día. Se aumenta la absorción si se toma el medicamento después de ingerir alimentos con grasas, leche o helados; la disponibilidad de este medicamento es cada vez más limitada en todo el mundo.

Es posible agregar antimicóticos tópicos o disulfuro de selenio al 2.5% o azoles en champú para eliminar las esporas viables de la superficie de la piel cabelluda; luego de una semana, ya no hay transmisión. Conviene frotar ligeramente las zonas afectadas durante el baño para eliminar pelos o escamas parasitados. El tratamiento dura dos a tres meses (se aconseja prolongarlo un mes luego de la curación). Se deben buscar animales o parientes infectados y utilizar blanqueadores para desinfectar fómites.

En querión de piel cabelluda, algunos recomiendan prednisona, 2 mg/kg de peso corporal al día durante las primeras dos semanas junto con los antimicóticos, y otros, 20 mg/día durante cinco días e iniciar los antimicóticos al tercer día. Sin embargo, estudios comparativos no han mostrado superioridad de la griseofulvina con prednisona respecto del antimicótico solo, aunque quizá sean útiles los glucocorticoides orales al finalizar el tratamiento para disminuir el grado de alopecia cicatrizal.

Se puede utilizar terbinafina, 125 mg/día, si los pacientes pesan 20 a 40 kg, y 62.5 mg/día si pesan menos de 20 kg. En niños de más de 40 kg, la dosis es la de adultos de 250 mg o 10 mg/kg; itraconazol, 3.3 a 6.6 mg/kg de peso corporal al día; de ambos fármacos también se pueden aplicar pulsos de una semana cada mes, por lo menos tres meses; es posible proporcionar fluconazol en dosis semanales de 8 mg/kg. En *M. canis*, no se ha precisado la eficacia verdadera de la terbinafina, ni la dosis, aunque se recomienda el doble.

Tienen interés histórico el acetato de talio y la radioterapia para provocar depilación transitoria, así como la depilación manual.

En otras ubicaciones, como en el cuerpo, las ingles, las manos y los pies, sólo se recomiendan antimicóticos sistémicos cuando hay formas diseminadas, resistentes a tratamiento local, recurrentes o en modalidades inflamatorias o profundas. En adultos, se utilizan las dosis siguientes: griseofulvina, 500 mg/día, y ketoconazol, 200 mg; no obstante, dada la infrecuente aparición de hepatitis (1 por 10 000) en este último, sólo se usa en tratamiento de corto plazo; itraconazol, 100 mg/día en una sola toma; en piel lampiña, se pueden usar 400 mg/día por una semana y en los pies por una a dos semanas. Terbinafina, 250 mg/día por vía oral por una o dos semanas. Fluconazol, 150 mg en dosis única semanal. En tokelau, es muy eficaz la griseofulvina.

En formas frecuentes y no complicadas, casi siempre es suficiente la utilización de fármacos por vía tópica. Pueden emplearse medicamentos clásicos, como los toques yodados al 0.5 a 1%, el ungüento de Whitfield (vaselina con ácido salicílico al 3% y ácido benzoico al 6%) o tolnaftato al 1% en solución, crema o polvo; este grupo también comprende tolciclato, tolindato, pirrolnitrina y ácido undecilénico, así como griseofulvina tópica. Hay muchos imidazoles tópicos y se encuentran en aumento constante: miconazol al 2% o clotrimazol al 1% (crema o solución) aplicados dos veces al día, isoconazol (crema o solución), oiconazol (crema), tioconazol (crema o solución), sulconazol (crema), econazol (crema o solución), ketoconazol (crema), bifonazol (crema o solución); también la naftifina y la terbinafina (crema, solución y emulsión-gel), la ciclopiroxolamina (crema o solución)y la butenafina crema y solución al 1%; pueden aplicarse una o dos veces al día.

Los polvos antimicóticos se indican en pies y se recomiendan a largo plazo. En tiñas hiperqueratósicas de pies y manos, algunos sólo utilizan pastas exfoliativas a base de ácido salicílico o urea. En general, en tiñas de la piel lampiña bastan cuatro semanas de tratamiento, pero éste puede prolongarse en ingles, manos y pies. Las terapéuticas son sensibles de acortarse con los nuevos derivados, pues en algunas localizaciones bastan siete días de tratamiento, por ejemplo con terbinafina, o con el uso de lipogeles.

En caso de infección consecutiva, se utilizan fomentos con antisépticos, ácido acético, yodoclorhidroxiquinina (Vioformo), mupirocina, ácido fusídico o tintura de Castellani; si hay celulitis, se prescriben antibióticos sistémicos. Cuando hay dermatitis por contacto, conviene tratarla antes de proporcionar antimicóticos.

En general las uñas son resistentes al tratamiento tópico, y se aumenta la penetración de los fármacos por medio de oclusión y con coadyuvantes en el transporte; conviene al mismo tiempo eliminar la queratina infectada mediante extirpación quirúrgica parcial o eliminación de restos queratinizados; también se pueden usar sustancias químicas que disuelvan la queratina, como urea al 40%. La avulsión ungueal incrementa la tasa de curación de 47 a 82%, igualmente la combinación de un antimicótico sistémico con un tópico.

Para medir la eficacia de un compuesto en la uña, se marca ésta en la unión sana y enferma (técnica de Zaias) y se mide mensualmente; esta técnica tan sencilla permite observar si hay mejoría o invasión fúngica proximal. Por vía oral es útil la griseofulvina, 1 g/día, por lo menos durante 6 a 12 meses. El ketoconazol, 200 mg/día por el mismo periodo, es eficaz pero no se recomienda su uso a largo plazo por el riesgo de hepatotoxicidad, aumento asintomático de transaminasas, así como por la interferencia con la biosíntesis de andrógenos. El itraconazol, se indica en dosis continuas de 200 mg/día durante tres meses o en pulsos de 400 mg una semana de cada mes, durante al menos cuatro meses.

La terbinafina se utiliza en dosis continuas de 250 mg/día durante tres a cuatro meses o en pulsos de 500 mg una semana de cada mes, por al menos tres o cuatro meses. El fluconazol se proporciona en dosis de 150 mg en una dosis semanal durante 8 a 12 o hasta 24 meses o la dosis de 300 mg que permite acortar el tiempo de tratamiento. Por estudios de medicina basada en evidencias, se ha encontrado que los tratamientos estándar con itraconazol producen uña libre de enfermedad en 25 a 40% y con terbinafina en 35 a 50%. En onicomicosis en SIDA, se recomienda la terbinafina, por su mejor absorción ante gastropatía y pocas interacciones a nivel del citocromo P-450.

Entre los medicamentos locales más recomendables están el barniz de tioconazol al 28%, la amorolfina al 5%, el ciclopirox al 8% o el bifonazol al 1% combinado con urea al 40%. Esta última combinación, aplicada bajo oclusión, permite la avulsión química ungueal en dos a cuatro semanas, lo que acorta el tiempo de tratamiento; por la incomodidad relativa, se recomienda cuando hay pocas uñas afectadas, en niños o ancianos, infecciones mixtas o ante contraindicaciones para antimicóticos sistémicos. También se indica la avulsión quirúrgica de la parte afectada de la uña o el uso de una fresa dental, siempre combinando con un medicamento oral que habitualmente se proporciona por un tiempo más corto; se ensayan otros barnices, entre ellos el de terbinafina y también los tratamientos con láser de dióxido de carbono (CO_2) y la terapia fotodinámica.

Resulta más útil el tratamiento sistémico y tópico combinado, pues permite usar itraconazol, terbinafina o fluconazol por menor tiempo, evitando efectos colaterales e interacciones. Para mayor información sobre las indicaciones y las contraindicaciones de los antimicóticos, consúltese el capítulo 35.

Profilaxis

Son recomendables las medidas higiénicas generales: evitar uso de ropa sintética muy ajustada y sudación excesiva; secado cuidadoso de los pies después del baño; evitar el abuso de calzado cerrado, de material plástico, o de tenis. En uñas, corte y limado frecuente durante el tratamiento; la aplicación de antimicótico local tras la curación y de preferencia en barniz, previene recurrencias.

En animales hay una vacuna contra *T. verrucosum* que se aplica con cierto éxito en Rusia y algunas partes de Europa.

Pronóstico

Es benigno; algunas formas curan solas, otras son de evolución crónica; hay modalidades molestas por el prurito o por la deformación estética; en cabeza quizá sea importante la alopecia cicatrizal. Las formas inflamatorias, sobre todo en pies, pueden ser minusvalidantes.

Bibliografía

Abbruzzese MA, Ribeiro C, Kien C, Cordero A. Granuloma de Wilson-Majocchi. Dermatofitosis extensa y granulomatosa de Wilson-Majocchi en una paciente inmunodeprimida. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Dermatología Argentina, 1998;4(1):35-38.

Adams BB. Tinea corporis gladiatorum. J Am Acad Dermatol, 2002;47(2):285-90.

Albanese G, Di Cintio R, Martin C, Nicoletti A. Short therapy for tinea unguium with terbinafine: Four different courses of treatment. Mycoses, 1995;38:211-214.

Albanese GC, Aste N, Biggio P et al. Epidemiologia, eziologia, patogenesi della tinea capitis. G Ital Dermatol Venérol, 1999;134:451-459.

Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. J Am Acad Dermatol, 1994;31(3 Pt 2):S21-S25.

Aly R. Skin, hair and nail fungal infections. Curr Opin Infect Dis, 1998;11(2):113-118.

André J, Achten G. Onychomycosis. Int J Dermatol, 1987;26:481-490.

Arenas R et al. Primer Consenso de Micosis Superficiales. Dermatol Rev Mex, 1999;43(2):80-88.

Arenas R, Arce M, Leyva J. Onicomicosis dermatofítica. Estudio abierto, comparativo y al azar entre pomada de bifonazol-urea combinada con un monopulso de itraconazol o terbinafina. Dermatol Rev Mex, 1999;43(4):149-156.

Arenas R, Cedeño L, Vásquez E, Aguilar MR, Calderón C, González N, Calleros S, Hernández O, Mendoza M. Micosis superficiales en geriatría. Estudio retrospectivo de los casos estudiados en 10 años en un hospital general de la Ciudad de México. Dermatol Rev Mex, 2004;48(6):300-306.

Arenas R, Ocejo D. Onicomicosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México. Dermatol Rev Mex, 1997;41(5):171-175.

Arenas R, Rosales C. Onicomicosis y tiña de los pies. Estudio de 31 casos en edad pediátrica. Dermatol Rev Mex, 1997;41(4):139-142.

Arenas R, Rubalcaba J, Leyva J et al. Onicomicosis y diabetes mellitus tipo 2. Dermatol Rev Mex, 1999;43(1):1-7.

Arenas R, Toussaint S, Isa-Isa R. Kerion and dermatophytic granuloma. Mycological and histopathological findings in 19 children with inflammatory tinea capitis of the scalp. Int J Dermatol, 2006;45:215-219.

Arenas R. Dermatofitosis en México. Rev Iberoam Micol, 2002;19:63-67.

Arenas R. Las onicomicosis. Aspectos clinicoepidemiológicos, micológicos y terapéuticos. Gac Méd Mex, 1990;126(2):84-91.

Badillet G. Les Dermatophytes. París: Varia, 1977.

Asz-Sigall D, Arenas R. *Epidermophyton floccosum* como causa de dermatofitosis. Experiencia de 24 casos estudiados en diez años. Dermatol Rev Mex, 2004;48(2):67-70.

Baran R, Hay R, Tosti A, Haneke E. A new classification of onychomycosis. Br J Dermatol, 1998;139:567-571.

Bargman H, Hane J, Baxter ML, Summerbell C. Tinea capitis due to *Trichophyton rubrum* in adult women. Mycoses, 1995;38:231-234.

Becker LE. Griseofulvin. Dermatol Clin, 1984;2:115-120.

Bickers DR. Antifungal therapy potencial intoleractions with other class of drugs. J Am Acad Dermatol, 1994;31:587-590.

Bonifaz A. Comparative study between terbinafine 1% emulsion gel versus ketoconazole 2% cream in tinea cruris and tinea corporis. Eur J Dermatol, 2000;10:107-109.

Bonifaz A, Araiza J, Koffman-Alfaro S, et al. *Tinea imbricata*: an autosomal dominant pattern of susceptibility in a polygamous indigenous family of the Nahuatl zone in Mexico. Mycoses, 2004;47:288-91

Caire P. Quatorze cas de tinea imbricata decouverts dans la region tojolabal de l'etat de Chiapas (Sud-ouest du Mexique) caracteristiques mycologyques et remarques sur le traitement par la griscofulvine et le ketoconazole. Bull Soc Myc Méd, 1984;XIII(1):73-78.

Chen J, Liao W, Wen H et al. A comparison among four regimen of itraconazole treatment in onychomycosis. Mycoses, 1999;42:93-96.

Córdova ME, Arenas R, López C, Crespo A, Monroy E. Síndrome de Down. Frecuencia y características de la onicomicosis de los pies. Dermatol Rev Mex, 2000;44(1):5-9.

Cremer G, Bournerias I, Vandemeleubroucke E et al. Tinea capitis in adults: Misdiagnosis or reappearance? Dermatology, 1997;194:8-11.

Domínguez-Cherit J, Teixeira F, Arenas R. Combined surgical and systemic treatment of onychomycosis. Br J Dermatol, 1999;140(4):778-780.

Dunand J. De Bievre de C, Rouffaud MA. Intéret de la RAPOPCR dans l'identification des dermatophytes du genre Microsporum. J Mycol Med, 1999;9:191-196.

Elewski B. Tinea capitis. Dermatol Clin, 1996;14(1): 23-31.

Elewski BE. Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. Clin Microbiol Rev, 1998;11(3):415-429.

Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? Arch Dermatol, 1998;134:1551-1554.

Frieden IJ, Howard R. Tinea capitis. Epidemiology, diagnosis, treatment and control. Am Acad Dermatol, 1994;31:542-546.

Gianni C, Betti R, Perotta E, Crosti C. Tinea capitis in adults. Mycoses, 1995;38:329-331.

Griser Y, Kuijpers AFA, Elfari M, Presber W, De Hoog GS. Molecular and conventional taxonomy of the *Microsporum canis* complex. Medical Mycol, 2000;38:143-153.

Gupta AK, Dlova N, Taborda P et al. Once weekly fluconazole is effective in children in the treatment of tinea capitis: A prospective multicentre study. Br J Derm, 2000;142:965-968.

Gupta AK, Sibbald G, Lynde ChW et al. Onychomycosis in children: Prevalence and treatment strategies. J Am Acad Dermatol, 1997;36:395-402.

Hay RJ, Roberts SOB, Mackenzie DR. Mycology. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FG (eds). Textbook of dermatology. London: Blackwell Scientific Publications, 1992:1127-1216.

Herranz P, García J, Lucas de R et al. Toenail onychomycosis in patients with acquired immune deficiency syndrome: Treatment with terbinafine. Br J Dermatol, 1997; 137:577-580.

Hussain I, Muzaffar F, Rashid T et al. Randomized comparative trial of treatment of kerion celsi with griseofulvin plus oral prednisolone vs griseofulvine alone. Med Mycol 1999;37:97-99.

Isa-Isa R, Reyes A, Cruz AC, Bencosme L. *Tinea capitis*. Características clínicas y epidemiológicas. IDCP Enero-Mayo 1996. Rev Dom Dermatol, 1998;25(1):27-30.

Jain S, Sehgal VN. Onychomycosis: An epidemio-etiologic perspective. Int J Dermatol, 2000;39:100-103.

Jones HE. Immune response and host resistance of human to dermatophyte infection. J Am Acad Dermatol, 1993; 28:512-518.

Jones TC. Overview of the use of terbinafine (Lamisil) in children. Br J Dermatol, 1995;132(5):683-689.

Korting HC, Schafer-Korting M. Is tinea unguium still widely incurable? A review three decades after the introduction of griseofulvin. Arch Dermatol, 1992;128(2):243-248.

Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar U, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. Dermatophytoses in Mexico City. Mycoses, 1994;37(1-2):49-52.

Maruyama R, Karoh T, Nishioka K. A case of Unna-Thorst disease accompanied by *Epidermophyton floccosum* infection. J Dermatol, 1999;26:63-66.

Medina D, Padilla MC, Fernández R, Arenas R, Bonifaz A. Tiña de la cabeza en adultos: estudio clínico, micológico y epidemiológico de 30 casos en la Ciudad de México. Piel, 2003;18(8):403-408.

Midgley G, Moore MK. Nail infection. Dermatol Clin, 1996;14(1):41-49.

Mochizuki T, Sugie N, Uchara M. Random amplification of polymorphyc DNA is useful for the differentiation of several anthropophilic dermatophytes. Mycoses, 1997; 40:405-409.

Mochizuki T, Takada K, Watanabe S, Kawasaki M, Ishizaki H. Taxonomy of *Trichophyton interdigitale* (*Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*) by restriction enzyme analysis of mitochondrial DNA. J Vet Mycol, 1990;28:191-196.

Navarrete O, Vázquez H, Arenas R. Tiña de la cabeza en el anciano. Un caso excepcional por *Trichophyton tonsurans*. Dermatol Rev Mex, 1999;43(3):123-126.

Rack SC, Chae HJ, Houh L et al. Detection and differentiation of causative fungi of onychomycosis using PCR amplification and restriction enzyme analysis. Int J Dermatol, 1998;37(9):682-686.

Rezaie S, Pourmojib M, Tschacler E. Isolation of total RNA from dermatophytes. Mycoses, 1999;42:615-617.

Rippon JW. Forty four years of dermatophyte in the Chicago clinic (1944-1988). Mycopathologia, 1992;119:25-28.

Schwinn A, Ebert J, Brocker EB. Frequency of *Trichophyton rubrum* in tinea capitis. Mycoses, 1995;38:1-7.

Schwinn A, Ebert J, Muller I, Brocker EB. *Trichophyton rubrum* as the causative agent of tinea capitis in three children. Mycoses, 1995;38:9-11.

Segundo C, Martínez A, Arenas R, Fernández R, Cervantes R. Dermatomicosis por *Microsporum canis* en humanos y animales. Rev Iberoam Micol, 2004;21:39-41.

Syed TA, Abbas-Ahmadpour O, Ali-Ahmad S et al. Management of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 20% urea cream: A placebo controlled, double-blind study. J Dermatol, 1998;25:648-652

Tanuma H, Doi M, Abe M et al. Case report. Kerion Celsi effectively treated with terbinafine. Characteristics of kerion Celsi in the elderly in Japan. Mycoses, 1998;42:581-585.

Tanuma H. Current topics in diagnosis and treatment of tinea unguium in Japan. J Dermatol, 1999;26:87-97.

Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis –risk factor identification and active prevention. JEAD, 2005;19(Suppl 1):13-16.

Vásquez del Mercado E, Arenas R. Epidemiología y causas de la tiña del cuerpo. Experiencia de cinco años. Dermatol Rev Mex, 1999;43(6):260-263.

Vázquez H, Leyva J, Arenas R. Tiña de las manos y síndrome de una mano y dos pies. Estudio retrospectivo de 51 casos. Dermatol Rev Mex, 1998;42(1):9-12.

Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev, 1995;8(2):240-259.

7

Pitiriasis versicolor

Fue individualizada por Willan en 1801. En 1846, Eichstedt propuso el origen micótico y el nombre, y en 1847 los completó Sluyter. En 1853 Robin consideró al parásito un dermatófito y lo llamó *Microsporon furfur* y, a la enfermedad, *tinea versicolor*. En 1874, el histólogo y fisiólogo francés Malassez señaló su naturaleza levaduriforme y, en 1889, Baillon creó el género *Malassezia* en honor del anterior autor.

En los años subsiguientes muchos autores pretendieron el aislamiento, y la mayoría observó solamente las levaduras y éstas fueron colocadas en el género *Pityrosporum* (Sabouraud, 1904) y luego reconocidas como *P. ovale* (Castellani y Chalmers, 1913). Tratando de mantener un solo género, Acton y Panja en 1927 crearon *M. ovalis*. En 1935, Weidman aisló *Pityrosporum pachydermatis* de la piel de un rinoceronte. En 1951, Morris Gordon cultivó el hongo y describió así una tercera especie, *P. orbiculare*, que la asoció a piel sana y al agente de pitiriasis versicolor. En 1990, Simmons y Guého aislaron *M. sympodialis* y ese mismo año fue confirmado el estatus molecular por los mismos autores. En 1992, Marcon y Powell hicieron una revisión de las enfermedades causadas por *Malassezia*. En el año 2000, Crespo-Erchiga y colaboradores han demostrado que pitiriasis versicolor es debida a *M. globosa*, *M. sympodialis* y *M. slooffiae*. En el año 2002, se describió *M. dermitis*, posteriormente *M. japonica* (2003), *M. nana* (2004), *M. yamatoensis* (2004) y *M. equi*.

Sinonimia

Tiña o *tinea* versicolor.

Definición

Micosis superficial de distribución mundial ocasionada por una especie de *Malassezia* (*Malassezia furfur*, *sensu lato*), predomina en tronco y hombros, se caracteriza por manchas hipocrómicas, cafés (marrones) o rosadas, cubiertas por descamación fina y de evolución crónica y asintomática, poco frecuente en niños y en cara. La taxonomía del género *Malassezia*, desde su creación, siempre ha sido motivo de controversia. Hoy en día *Pityrosporum* y *Malassezia* son reconocidos como sinónimos, dejándose este último término como válido (cuadro 7-1).

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial. Comprende 5% de las micosis en general y 20% de las superficiales. La endemia en climas templados es de 0.5 a 4% y en los calurosos hasta de 50%; la incidencia aumenta en verano.

Afecta a ambos sexos, con leve predominio en mujeres. Se ha observado desde antes de las dos semanas de edad hasta después de los 90 años, con predominio de los 20 a 30 años de

Cuadro 7-1. Antiguos sinónimos de las especies de *Malassezia*

Malassezia furfur ([Robin] Baillon, 1889)
Microsporon furfur (Robin, 1853)
Pityrosporum orbiculare (Gordon, 1951)
Malassezia ovalis (Acton y Panja, 1927)
Pityrosporum ovale (Castellani y Chalmers, 1913)

edad; en niños se observa en 5 a 12% y es más frecuente en lugares tropicales, y es infrecuente en ancianos. Se observa en cualquier raza y estado socioeconómico. No es muy importante en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero es frecuente en inmunodeprimidos. No se ha demostrado contagio; la forma conyugal es excepcional.

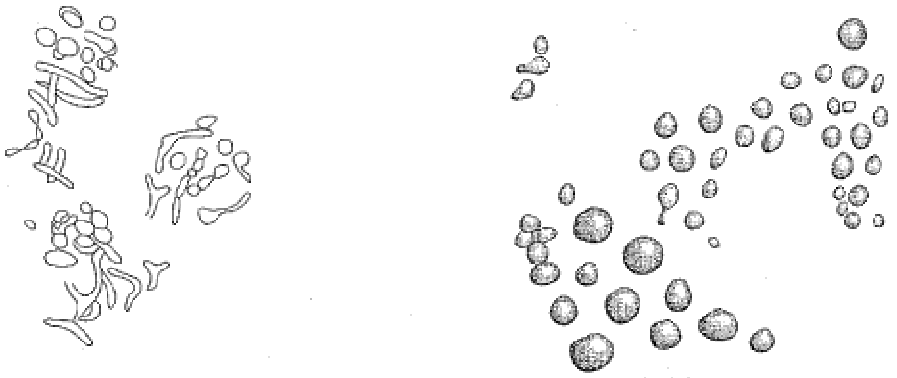
Las especies de *Malassezia* se han reconocido como colonizadoras de la piel en varios animales: osos, monos, puercos, elefantes, rinocerontes y pájaros; y *M. pachydermatis* en el conducto auditivo externo de perros.

Etiopatogenia

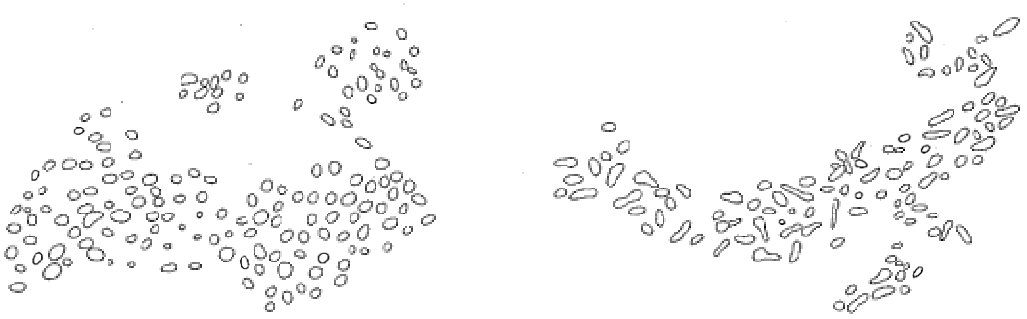
Malassezia furfur se ha considerado tradicionalmente como el agente causal (fig. 7-1), sin embargo recientemente se ha aislado *M. globosa* (97%), y asociada a *M. sympodialis* en una tercera parte de los casos; son menos frecuentes *M. slooffiae* (7%) y *M. furfur*. El género *Malassezia* se ha reclasificado y se han reconocido 11 especies de acuerdo a su morfología, fisiología y características moleculares (cuadro 7-2). Se ha colocado en Basidiomycota en la familia Cryptococcaceae, y comprende levaduras que se reproducen por blastoconidios; muchas de las especies tienen requerimientos absolutos de lípidos (lipofílicas) y entre sus diferentes especies hay gran variedad morfológica en cuanto a tamaño y forma, así como en su habilidad de formar filamentos.

Estas levaduras se hallan presentes como comensales entre la microbiota cutánea, pero también pueden ser agentes etiológicos en enfermedades dermatológicas como la pitiriasis versicolor, donde la transformación de un organismo saprofítico a patógeno no está clara. En años recientes, se han reconocido como patógenos oportunistas que causan infecciones invasivas.

Se encuentran en zonas con gran cantidad de glándulas sebáceas como piel cabelluda, cara,



Malassezia furfur *M. globosa*



M. sympodialis *M. restricta*

Fig. 7-1. Representación esquemática de especies de *Malassezia* en pitiriasis versicolor (*sensu lato M. furfur*), y formas en cultivo de *M. globosa, M. sympodialis* y *M. restricta*. (Modificada de Crespo-Erchiga V, Ojeda A, Vera A, et al. Mycology of pitiriasis versicolor. J Mycol Med 1999;9:143-148.)

Cuadro 7-2. Género *Malassezia*

M. furfur ([Robin] Baillon, 1889)
M. pachydermatis ([Weidman] Dodge, 1935)
M. sympodialis (Simmons y Guého, 1990)
*M. globosa** (Guého, Midgley y Guillot, 1996)
*M. slooffiae** (Guillot, Midgley y Guého, 1996)
*M. restricta** (Guého, Guillot y Midgley, 1996)
*M. obtusa** (Midgley, Guillot y Guého, 1996)
M. dermatis (Sugita, Takashima, Shinoda, Suto, Unno, Tsubui, Ogawa, Nishikawa, 2002)
M. japonica (Sugita, Takashima, Kodama, Tsuboi, Nishikawa, 2003)
M. nana (Hirai A, Kano R *et al.*, 2004)
M. yamatoensis (Sugita T *et al.*, 2004)
M. equi

*El estatus de estas especies ha sido cuestionado por Kwon-Chung y Bennett en 1992.

oído externo, pecho y espalda; su presencia aumenta con la edad, especialmente en la pubertad. Colonizan folículos y se encuentran en gotas de grasa de corneocitos. La infección es causada por la invasión de las capas externas del estrato córneo, después de su conversión de comensal levaduriforme en parásito filamentoso. No se sabe con exactitud si la inflamación y la descamación son causa o consecuencia de la sobrepoblación fúngica. Se ha especulado que el hongo activa la vía alterna del complemento y ocasiona inflamación y recambio epitelial excesivo. Los cambios de coloración han sido explicados por la producción de ácido dicarboxílico, en especial ácido azelaico que actúa sobre los melanocitos e inhibe la dopa-tirosinasa, lo cual se manifiesta como hipocromía; en las lesiones hipercrómicas, aumenta el tamaño de los melanosomas.

Como la infección es más frecuente en lugares tropicales, se consideran factores predisponentes aumento de temperatura y humedad. También aquélla se ha relacionado con personas que han recibido un trasplante, uso de glucocorticoides sistémicos, desnutrición y embarazo o utilización de anticonceptivos, infecciones crónicas, aplicación de aceites o lubricantes en la piel y uso de prendas sintéticas. Su presencia en recién nacidos se vincula al parecer con influencias climáticas y genéticas y en circunstancias anormales, como premadurez, hospitalización o uso de vendajes oclusivos; en neonatos con infección sistémica, la colonización del catéter parece provenir de la piel del paciente con las subsiguientes extensión y diseminación que dependen de los mecanismos de defensa del huésped.

La presencia se ha relacionado con otras enfermedades dermatológicas, pero la aparición de levaduras y su aspecto morfológico no parecen vincularse claramente con la gravedad de dermatitis seborreica, foliculitis, blefaritis y dermatitis atópica de cabeza y cuello; hay mejoría con el uso de tratamientos antifúngicos.

En la dermatitis seborreica se han mencionado como factores importantes la composición del sebo y el aumento de la alcalinidad cutánea; se observa incremento de ésteres séricos y transformación de triglicéridos en ácidos grasos de cadenas más cortas; éstos, como consecuencia de la actividad de lipasa de las especies de *Malassezia*, se transforman en ácidos grasos irritantes que inducen descamación y favorecen la alcalinización (el aumento de la sudación ecrina y la oclusión, que incrementa el pH y la pCO_2) así como la pérdida de agua transepidérmica.

Recientemente se ha propuesto la "pitiriasis capitis" como un nombre genérico para explicar un fenómeno reactivo que se caracteriza por inflamación subclínica de la piel cabelluda que da por resultado una pérdida en la cohesión de los queratinocitos y, consecuentemente, descamación. Puede ser esporádica, recurrente o constante. Es la expresión de una calprotectina con la liberación local de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) por los queratinocitos y es probable que intervenga el sistema neuroinmunocutáneo, al inducir prurito por neuromediadores. Pueden encontrarse microorganismos bacterianos o especies de *Malassezia* que quizá desempeñen una función proinflamatoria e inmunógena.

Ecología de *Malassezia*

Por más de 100 años se ha reconocido que el hábitat natural es la piel de animales de sangre caliente, en especial el ser humano. Por lo general, en países fríos se observan levaduras esféricas de 2 a 8 micras de diámetro en grupos, asociados a hifas de 10 a 25 micras de largo por 2 a 5 micras de ancho, son anguladas y pueden variar de longitud. En lugares tropicales y ocasionalmente en templados, es posible hallar levaduras ovales y cilíndricas pequeñas con filamentos delgados y largos. Quizás estas diferencias morfológicas se relacionen con las distintas especies de *Malassezia*. Para esto será necesario crear estudios inmunológicos o moleculares *in situ*, y ver si más de un agente etiológico está involucrado; según estudios europeos, en pacientes con pitiriasis versicolor se ha encontrado *M. globosa* en 97%, sola en 60% y asociada a *M. sympodialis* en 29% y a *M. slooffiae* en 7%.

Poco se sabe del proceso de invasión e infección por estos microorganismos, debido a la falta de modelos adecuados para estudiar la colonización temprana; se ha utilizado estrato córneo desecado de cadáveres y cultivos de queratinocitos, sin embargo, no se ha logrado la transformación de levadura-hifa, seguramente por la falta de componentes lipídicos u otros factores del huésped. En pitiriasis versicolor, los filamentos son las formas dominantes y en dermatitis seborreica o en colonización de la piel, las levaduras. También es posible que la morfología de los elementos fúngicos, como variaciones en el tamaño de las levaduras y las hifas en la capa córnea sea atribuible al engrosamiento de la capa córnea o a su baja viabilidad.

Clasificación

Ubicación: localizada, diseminada, eritrodérmica. Disposición: punteada, numular, en placas, reticular, folicular o seudopapular.

Cromatismo: hipercrómica, hipocrómica *d'emblée* y poslesional, atrófica.

Malassezia se ha relacionado con enfermedad cutánea, folicular, ungueal, lacrimal y sistémica. Se ha descrito ya una forma granulomatosa en seres humanos ocasionada por *M. pachydermatis*.

Cuadro clínico

Se calcula que el periodo de incubación es de 15 días. Las lesiones dermatológicas tienen distribución centrípeta, afectan preferentemente las partes anterior y posterior del tórax, las raíces de las extremidades y el cuello, pero pueden extenderse al abdomen, las nalgas y a toda la extensión de las extremidades y, en mujeres, en sitios de contacto con ropa interior sintética. En escolares, hay evidente predominio de lesiones faciales; en lactantes, las lesiones predominan también en cabeza, especialmente en zonas interciliares, surcos nasogenianos e incluso pueden observarse lesiones en la zona del pañal (figs. 7-2 a 7-5).

Se caracteriza por manchas lenticulares de 2 a 4 mm o 1 a 2 cm de diámetro cubiertas de

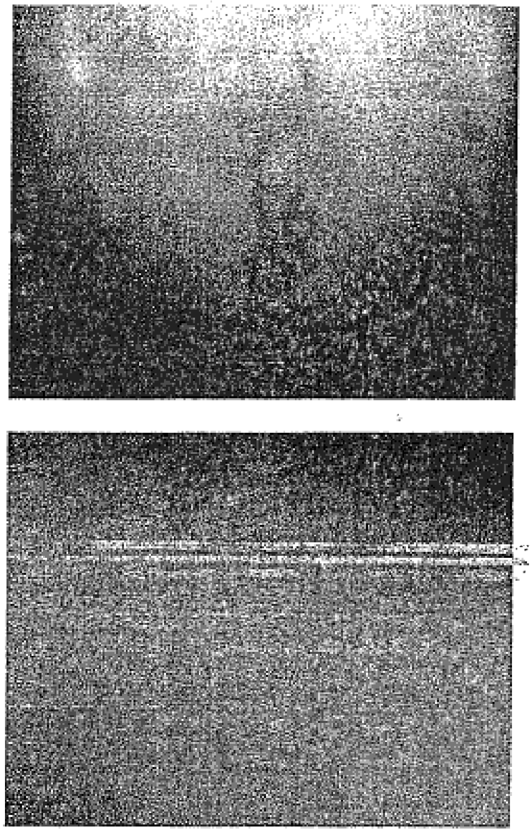


Fig. 7-2. Pitiriasis versicolor acromiante.

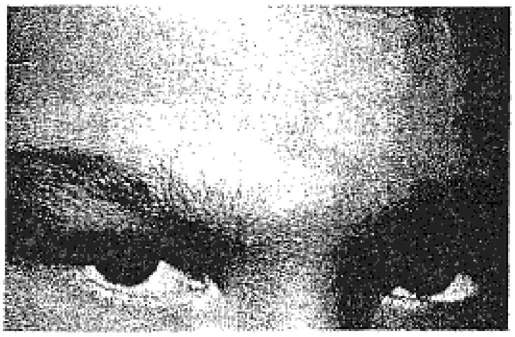


Fig. 7-3. Pitiriasis versicolor infantil.

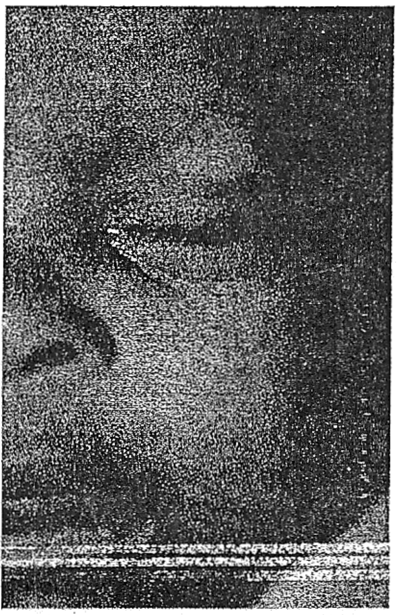


Fig. 7-4. Pitiriasis versicolor infantil, afección palpebral.

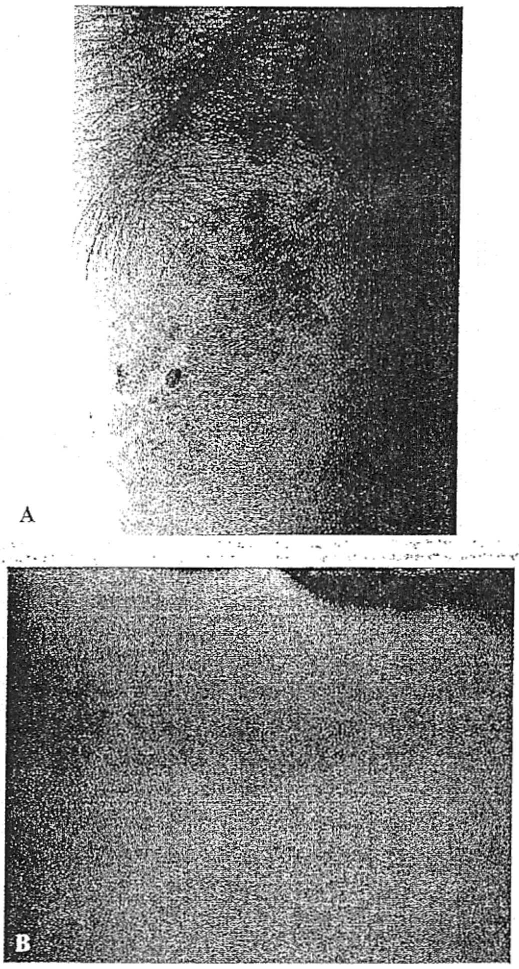


Fig. 7-5. Pitiriasis versicolor hipercromiante. *A*, axilas; *B*, tronco.

escama fina (*Pityron*, *furfur* = salvado). La descamación queda más de manifiesto si se raspa la piel con una cureta o simplemente con la uña (signo de Besnier o del uñazo). En sus inicios y en partes cubiertas, la dermatosis se manifiesta por manchas color rosado o café (marrón) claro, después se tornan marrón oscuro (fig. 7-5), pero las más frecuentes son hipocrómicas y, en ocasiones, vitiligoides (acromia parasitaria) (fig. 7-2). En personas de piel clara, quizá se detecten lesiones eritematosas, más evidentes después de la exposición al sol. Todas las manchas pueden tener la misma tonalidad o presentar diferentes coloraciones (versicolor: que cambia de color). Estas últimas son más evidentes en personas de piel morena o que acostumbran el bronceado.

Las lesiones, por lo general en "confeti", pueden coalescer y constituir placas de mayor tamaño y formas variadas, casi siempre con bordes redondeados y, a veces, con diferentes tonalidades. En ocasiones, las manchas son puntiformes y perifoliculares, y dan el aspecto de pápulas.

Esta micosis es asintomática o puede acompañarse de prurito leve. En general la evolución es crónica, y varía de una semana a muchos años; se ha observado evolución hasta de 30 años y es más prolongada en regiones calientes y húmedas. Muchas veces hay acromia residual. Puede asociarse a enfermedades de la colágena.

Foliculitis. Es una modalidad más intensa, aparece en adultos jóvenes, se localiza en las partes anterior y posterior del tórax, hombros, a veces en cuello y flancos, casi nunca en la cara; se manifiesta por pápulas foliculares eritematosas o pústulas de 2 a 4 mm, pruriginosas, sin comedones, y puede ser precipitada por el sol (fig. 7-6). Es probable que la foliculitis sea monomorfa: papular, moluscoide y pustular; y polimorfa: papulopustular.

Pustulosis cefálica neonatal. Ocurre como exantemas pustulares o papulopustulares de la cara en neonatos, clínicamente similares al acné neonatal o a la miliaria sebácea. Se ha vinculado con *M. furfur* y *M. sympodialis*.

Onicomicosis. De esta onicopatía por *Malassezia*, hay escasos informes en la literatura.

de calcoflúor en un microscopio de fluorescencia, que también permite observar la viabilidad del hongo.

Otra técnica (Padilha-Gonçalves) consiste en tomar las escamas con varias cintas adhesivas, sumergir éstas en azul de algodón varios minutos, enjuagar con agua corriente para eliminar el exceso de colorante, secar con papel filtro, deshidratar mediante dos pases en alcohol absoluto y colocar en xileno en un tubo de centrifugación. Con este procedimiento, el xileno disuelve la cinta y las escamas quedan libres en el tubo. Después de centrifugación y decantación, las escamas se concentran en el fondo, se recolectan con un asa de platino, se colocan en una laminilla con bálsamo de Canadá y se sitúa un cubreobjetos antes de observar.

La técnica de Gram es tradicional y fácil de realizar en pitiriasis capitis y dermatitis seborreica, donde se observan las esporas ovales y prácticamente nunca formas filamentosas (fig. 7-8).

La colonias de *Malassezia* son blancas amarillentas, cremosas y muy frágiles (figs. 7-9 y 7-10). Con excepción de *Malassezia pachydermatis* que crece en medio de rutina, los demás tienen requerimientos absolutos de lípidos, que se pueden obtener al incluir en el medio de cultivo ácidos grasos de cadenas largas. Se han usado en medios sólidos, como agar micobiótico o extracto de malta, adicionados con aceite de oliva o ácido oleico, pero también se utilizan monoestearato de glicerol, Tweens, y los lípidos presentes en las sales biliares y la leche de vaca (Oxgall, Difco). La temperatura óptima de crecimiento es a 32 a 35°C, y atmósfera húmeda; algunas colonias se inhiben a 37°C. Una manera muy sencilla es esterilizar el aceite por separado y, cuando se encuentra a 50°C, es mezclarlo y vertirlo en tubos o cajas. Se puede añadir Tween 80 al 0.2%.

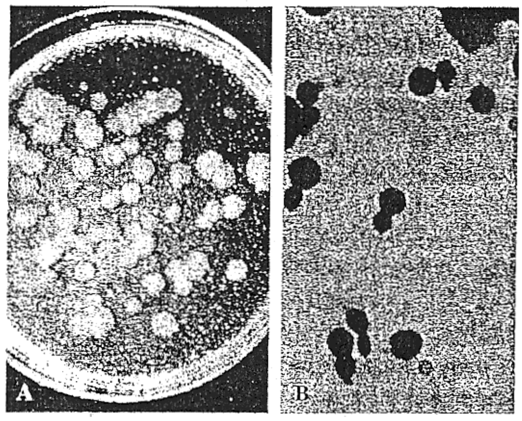


Fig. 7-9. *Malassezia* spp. (*Pytirosporum orbiculare*). *A*, colonias en Saubouraud con aceite de oliva; *B*, levaduras bajo microscopia óptica.

En los casos localizados a piel, no es necesario el cultivo, basta el examen directo, pero sí en infecciones sistémicas usando los medios ya descritos; no se ha logrado poner medio adecuado en los nuevos sistemas para hemocultivos. En los auxonogramas estándar, *Malassezia pachydermatis* puede generar reacciones positivas con glucosa, glicerol y sorbitol, pero la estructura microscópica es fundamental para la identificación, como ausencia de filamentos, presencia de gemación monopolar, reacción de ureasa positiva y coloración inmediata con tinta Parker.

La morfología del género *Malassezia* se ha descrito *in vitro* con base en cultivos obtenidos

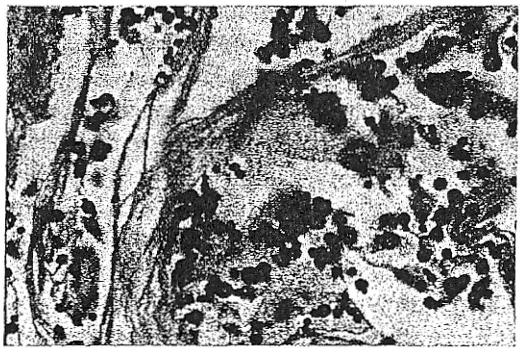


Fig. 7-8. *Malassezia* spp. (*P. ovale*), frotis, tinción de Gram.

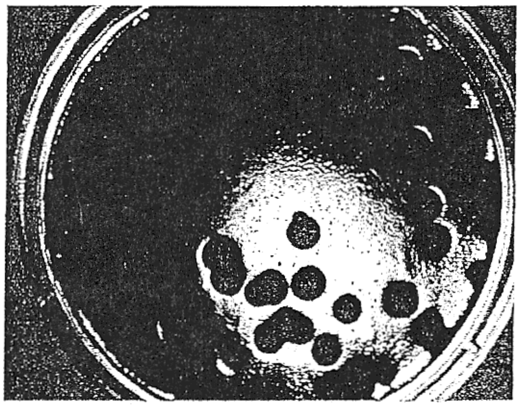


Fig. 7-10. *Malassezia sympodialis.*

del medio de Dixon modificado, los cuales crecen a temperaturas óptimas de 32 a 35°C (fig. 7-1). *Malassezia furfur* tiene colonias convexas, lisas con variantes rugosas, posee estructura variada con células elongadas, esféricas u ovales y algunos filamentos. Por microscopia electrónica, es factible ver una pared multilaminar, engrosada y con estriaciones diagonales. *Malassezia sympodialis* da colonias planas o ligeramente convexas, produce levaduras pequeñas, ovales, y a veces los brotes de levaduras hijas toman un aspecto simpodial (fig. 7-10).

Malassezia pachydermatis produce colonias convexas de superficie lisa, a veces es ligeramente rosada, no es lipidodependiente, crece en medios convencionales, las células son pequeñas y casi cilíndricas con brotes germinativos de base ancha. *Malassezia globosa* produce colonias de crecimiento lento, plegadas, corresponde morfológicamente a *P. orbiculare*; genera células esféricas de 6 a 8 micras de diámetro con yemas de base ancha y se pueden observar filamentos cortos. *Malassezia slooffiae* se ha aislado de piel de cerdos; sus colonias son finamente plegadas, produce células pequeñas y cilíndricas a menudo en pares con base ancha. *Malassezia restricta* con frecuencia se halla en asociación con otras especies y seguramente enmascarada por éstas, tiene características restringidas incluso en la actividad de catalasa. *Malassezia obtusa* da levaduras cilíndricas, se confunde con *M. furfur* pero sus requerimientos son similares a *M. globosa* y *M. restricta*.

Datos histopatológicos

No debe realizarse biopsia para diagnóstico. Las alteraciones están limitadas a la hiperqueratosis ortoqueratósica y a la presencia del parásito como hifas de 2 a 4 micras y levaduras de 3 a 5 micras (fig. 7-11). Se visualizan con HE o mejor con PAS, o Gomori-Grocott; también se observan en el orificio folicular. Estudios recientes han mostrado una imagen acantósica en casos papulares y dilatación vascular en las formas eritematosas; con PAS se ha observado ausencia de granulosa en áreas cercanas a los filamentos, y presencia exclusiva de éstos en la vecindad del acrosiringio.

En la foliculitis, los folículos están dilatados por queratina y las levaduras se extienden al infundíbulo y conducto pilosebáceo; hay reacción inflamatoria con neutrófilos, linfocitos, histiocitos e incluso células gigantes.

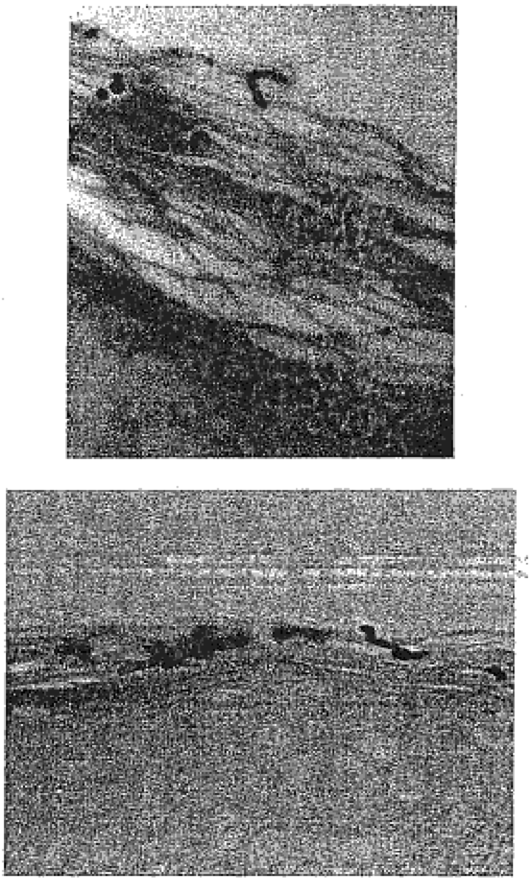


Fig. 7-11. Biopsia de pitiriasis versicolor *(Malassezia* sp.), tinción de PAS y Gomori-Grocott (40×).

Datos de laboratorio

Con luz de Wood, las lesiones presentan fluorescencia de color oro o amarillo verdoso (fig. 7-12). No hay pruebas intradérmicas prácticas. En investigación se detectan anticuerpos y se hacen técnicas de inmunofluorescencia indirecta.

En el cobayo y el ratón blanco, se ha obtenido una dermatosis experimental muy similar a la de seres humanos. No se presenta en ratones sin pelo, quizá por la distrofia de folículos pilosos y glándulas sebáceas. Este modelo ha permitido mejorar la evaluación de los antimicóticos.

El estatus molecular de la especie fue confirmado por estimulación del porcentaje del contenido de G y C en el DNA por reasociación de

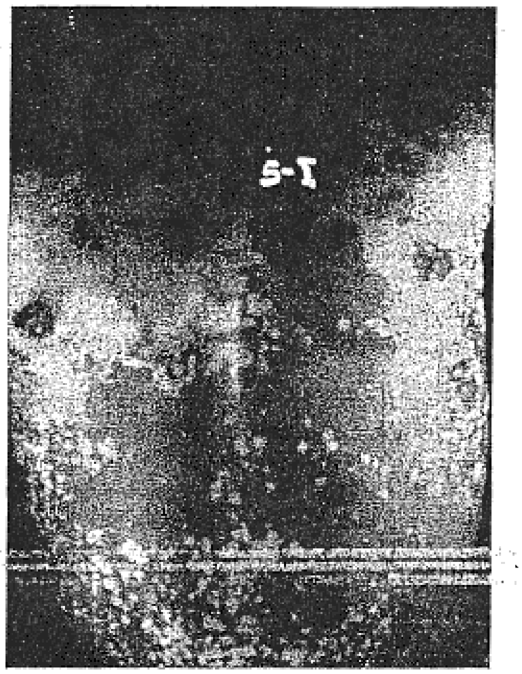


Fig. 7-12. Pitiriasis versicolor bajo luz de Wood.

DNA, así como cariotipificación al usar electroforesis pulsada y secuenciando subunidades de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA). Hay heterogenicidad genética. Es posible llevar a cabo tipificación de cepas al comparar fragmentos de restricción de DNA, sondas (probos) moleculares y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En *Trichosporon* y *Malassezia*, son complejos rRNA de seis especies el primero y de siete la segunda.

Diagnóstico diferencial

Vitiligo, leucodermia punteada, pitiriasis rosada, nevos, tiña del cuerpo (fig. 6-10, cap. 6), dermatitis seborreica, eritrasma (fig. 27-1, cap. 27), casos indeterminados de lepra. Las formas atróficas llegan a confundirse con micosis fungoide.

En el estudio micológico, debe distinguirse de *Candida* y dermatófitos (figs. 6-20, cap. 6 y 20-15, cap. 20).

Por vía sistémica, se utiliza ketoconazol por vía oral en varios esquemas: 400 mg/día en una sola dosis, 200 mg/día por 10 a 30 días; con el esquema de 10 días hay que esperar la curación 20 días más tarde; en casos muy extensos, es preferible el esquema a largo plazo. Con la dosis única, se aconseja baño previo y estimulación posterior de sudación sin lavado por lo menos en 24 horas.

Con itraconazol, se han obtenido resultados similares utilizando 100 a 200 mg/día, por cinco días; en casos benignos, se recomiendan tres días de tratamiento y, en graves, 15 días con 100 mg/día.

Las foliculitis no responden a los antibióticos, pero sí a los derivados azólicos. En dermatitis seborreica, especialmente pitiriasis capitis, se han usado estos últimos, particularmente en forma de champúes y recientemente la terbinafina oral y tópica.

Pronóstico

Su importancia es estética. Constituye una dermatosis asintomática y crónica que puede persistir por tiempo indefinido; cursa con exacerbaciones en lugares calientes y húmedos, y remisiones espontáneas en clima frío y templado; esto no sólo depende del ambiente, también influyen la raza, la cantidad de parásitos, las enfermedades fundamentales y la respuesta del huésped. Hay buena respuesta al tratamiento, pero las recurrencias son la regla; en lugares tropicales, se presentan antes de un año en 60% y en dos años en 80%. Después del tratamiento, quizá quede hipocromía residual varios meses.

Tratamiento

Localmente se utilizan lociones, cremas o jabones con ácido salicílico o azufre al 1 a 3%, toques yodados al 1%, ungüento de Whitfield, hiposulfito de sodio al 20% en solución acuosa, tiosulfito de sodio al 20% en solución acuosa o alcohólica, propilenglicol al 50% en solución alcohólica, tolnaftato, tolciclato, pirrolnitrina, ácido undecilénico, ácido retinoico en loción o crema al 0.005%, ciclopiroxolamina al 1% en crema, terbinafina al 1% en crema, solución o gel, butenafina al 1% en crema o solución, cualesquiera de los imidazoles tópicos al 1 o 2%, champúes con disulfuro de selenio al 2.5%, y piritione de zinc o ketoconazol al 2%. Las lociones y las cremas se aplican a diario durante tres a cuatro semanas; los champúes se dejan en cabeza y piel afectada unos minutos y se enjuagan, se recomienda dos a cuatro semanas; algunos aconsejan después del tratamiento inicial, control mensual con champú al 1% o con los jabones o productos locales mencionados.

Por vía sistémica, se utiliza ketoconazol por vía oral en varios esquemas: 400 mg/día en una sola dosis, 200 mg/día por 10 a 30 días; con el esquema de 10 días hay que esperar la curación 20 días más tarde; en casos muy extensos, es preferible el esquema a largo plazo. Con la dosis única, se aconseja baño previo y estimulación posterior de sudación sin lavado por lo menos en 24 horas.

Con itraconazol, se han obtenido resultados similares utilizando 100 a 200 mg/día, por cinco días; en casos benignos, se recomiendan tres días de tratamiento y, en casos graves, 15 días con 100 mg/día. También se utiliza fluconazol 150 a 300 mg una vez a la semana por 4 a 8 semanas.

Las foliculitis no responden a los antibióticos, pero sí a los derivados azólicos. En dermatitis seborreica, especialmente pitiriasis capitis, se han usado estos últimos, particularmente en forma de champúes y recientemente la terbinafina oral y tópica.

Prevención

Se recomienda higiene adecuada, uso de ropa absorbente y muda frecuente, cambio de clima o evitar la sudación y aplicación local de aceites o la utilización de glucocorticoides, así como control de enfermedades fundamentales, como la diabetes.

Algunos recomiendan un preparado tópico, como son cremas, polvos y champúes antimicóticos o jabones con azufre y queratolíticos dos días por mes, o ketoconazol por vía oral, 200 a 400 mg uno o dos días al mes.

Bibliografía

Arenas R, Isa Isa R, Cruz AC. Pitiriasis versicolor en Santo Domingo, República Dominicana. Datos morfológicos de *Malassezia* spp *in vivo* en 100 casos. Rev Iberoam Micol, 2001;18:29-32.

Bhattacharyya T, Edward M, Cordery C, Richardson MD. Colonization of living skin equivalents by *Malassezia furfur*. Medical Mycology, 1998;36:15-19.

Bouassida S, Boudaya S, Ghorbel R et al. Pityriasis versicolor de l'enfant étude rétrospective de 164 cas. Ann Dermatol Venérel, 1998;125:581-584.

Chanussot C, Arenas R. Foliculitis por *Malassezia* sp. Dermatol Rev Mex, 2006;50(1):20-25.

Crespo-Erchiga V, Ojeda A, Vera A, et al. Mycology of pitiriasis versicolor. J Mycol Med, 1999;9:143-148.

Crespo-Erchiga V, Ojeda-Martos A, Vera-Casado A et al. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. Br J Dermatol, 2000;143:799-803.

Crowson AN, Magro CM. Atrophying tinea versicolor: A clinical and histological study of 12 patients. Int J Derm, 2003;42:928-932.

Escobar ML, Carmona-Fonseca J, Santamaría L. Onicomicosis por *Malassezia*. Rev Iberoam Micol, 1999;16:225-229.

Faergemann J. A new model for growth and filament production of *P. ovale* (*P. orbiculare*) on human stratum corneum *in vitro*. J Invest Dermatol, 1989;92:117.

Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. Antoine van Leeuwenhoek, 1996;69:337-355.

Guillot J, Bond R. *Malassezia pachydermatis*. A review. Medical Mycology, 1999;37:295-306.

Guillot J, Guého E, Lesourd M et al. Identification of *Malassezia* species. A practical approach. J Mycol Méd, 1996;6:103-110.

Guzmán A, Chanussot C, Arenas R et al. Foliculitis por *Malassezia* sp. Estudio retrospectivo de 55 pacientes inmunocompetentes. DCMQ, 2005;3(4):325-330.

Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Zazán, E et al. Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. Rev Iberoam Micol, 2003;20:141-144.

Hirai A, Kano R et al. *Malassezia nana*. Int J Syst Evol Microbiol, 2004;54:623.

Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R et al. Pitiriasis versicolor en lactantes. Estudio de 92 casos. Rev Iberoam Micol, 2001;18:109-112.

Isa Isa R, Cruz AC, Arenas R et al. Pitiriasis versicolor en niños. Estudio epidemiológico de 797 casos estudiados en República Dominicana. Med Cut Iber Lat Am, 2002;30(1):5-8.

Janaki C, Sentamilselvi G, Janaki VR, Boopalraj JM. Unusual observations in the histology of Pityriasis versicolor. Mycopathologia, 1997;139(2):71-74.

Maeda M et al. Pityriasis versicolor rubra. Eur J Dermatol, 2002;12:160-164.

Midreuil F, Guillot J, Guého E et al. Genetic diversity in the yeast species *Malassezia pachydermatis* analysed by multilocus electrophoresis. Int J Syst Bacteriol, 1999;49:1287-1294.

Niamba P, Weill E, Sarlangue J et al. Is common neonatal cephalic pustulosis (neonatal acne) triggered by *Malassezia sympodialis*? Arch Dermatol, 1998;134(8):995-998.

Okuda C, Ito M, Naka W, et al. Pityriasis versicolor with a unique clinical appearance. Medical Mycology, 1998;36:331-334.

Padilha-Gonçalves A. A single method to stain *Malassezia furfur* and *Corynebacterium minutissimum* in scales. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1996;38(4):299-302.

Piérard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Piérard GE. From axioms to new insights into dandruff. Dermatology 2000;200:93-98.

Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B et al. Neonatal *Malassezia furfur* pustulosis. Arch Dermatol, 1996;132(2):190-193.

Scaparro E, Quadri G, Virno G et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. Br J Dermatol, 2000;144:854-857.

Silva V, Moreno GA, Zaror L et al. Isolation of *Malassezia furfur* from patients with onychomycosis. J Med Vet Myc, 1997;35:73-74.

Simmons RB, Guého E. A new species of *Malassezia*. Mycol Res, 1990;94:1146-1149.

Sugita T et al. A new yeast, *M. yamatoensis* isolated from a patient with SD. Microbiol Immunol, 2004;48(8):579-583.

Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi M, Nishikawa A. Description of a new yeast species, *Malassezia Japonica* and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. J Clin Microbiol, 2003;41(10):4695-4699.

Sugita T, Takashima M, Shinoda T et al. New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. J Clin Microbiol, 2002;40(4):1363-1367.

Yi-Ming F, Wen-Ming H, Shun-Fan L et al. Granulomatous skin infection caused by *Malassezia pachydermatis* in a dog owner. Arch Dermatol, 2006;142:1181–1184.

8

Piedras

La piedra blanca fue descrita por vez primera en 1865 por Beigel en Londres en un chongo postizo; mediante observación directa, precisó la naturaleza fúngica, pero no logró el aislamiento, y llamó al agente causal "*Champignon des chignons*"; es probable que su aislamiento se haya contaminado pues las ilustraciones recuerdan un *Aspergillus*, que fue estudiado por Rabenhorst. En 1901, Malgoi-Hoes describió la variedad negra.

En 1890, Behrend creó el género *Trichosporon* y, en 1902, Vuillemin, con lógica clínica y etiológica, denominó a la piedra blanca "tricosporia nodosa", así como al agente causal, *Trichosporon beigelii*; en 1926, Ota lo denominó *Trichosporon cutaneum*.

En 1911, Horta diferenció perfectamente ambos tipos de piedra, y llamó *Trichosporon* al hongo de la negra; en 1913, Brumpt le denominó *Trichosporon hortai* y, en 1928, Fonseca y Arêa Leão lo cambiaron por *Piedraia hortae*.

En 1938, Langeron revisó la literatura y conjuntó los hallazgos históricos.

Sinonimia

Enfermedad de Beigel, *tinea nodosa*, tricosporia nodosa, piedras *nostras*, piedra *alba*, piedra *nigra*.

Definición

Micosis benignas y superficiales caracterizadas por cúmulos fúngicos con aspecto nodular, más o menos duros y adheridos al pelo de axilas, pubis, barba o de cabeza, respectivamente; son de color café (marrón) amarillento o negro y constituyen la variedad blanca y negra originadas por especies de *Trichosporon*, especialmente *T. cutaneum* y *T. inkin* y las segundas por *Piedraia hortae*; casi nunca se encuentran ambos en el mismo pelo.

Datos epidemiológicos

La piedra blanca es una micosis cosmopolita poco frecuente. Predomina en varones jóvenes, y se ha descrito en niños, se han observado casos familiares pero es poco contagiosa, no hay pruebas concluyentes de transmisión sexual. Se ha sugerido predisposición individual y en la transmisión parecen intervenir fómites, como peines, brochas, recipientes para lavarse el pelo y cosméticos. Es favorecida por la humedad y la diabetes, y probablemente por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se encuentra en todos los continentes; hasta 1987, no se había reconocido en África; la prevalencia es alta en Gabón; predomina en Europa, este de Asia (en especial Japón y Rusia), Latinoamérica y es más infrecuente en climas fríos, como en Finlandia. Se ha presentado una forma genitopubiana epidémica en estudiantes brasileños y en adultos jóvenes en Houston y se han informado portadores sanos en homosexuales. También se ha encontrado en caballos y perros. Los mismos agentes causales pueden originar afección de piel y uñas o generar enfermedad sistémica.

La piedra negra está limitada a climas tropicales y subtropicales con lluvias abundantes. Predomina en Sudamérica y sudeste de Asia, Java, Vietnam del Sur e islas del Pacífico. En Brasil, se ha encontrado en indios Xingu y Zoro con una prevalencia de más de 50%. En África central, se ha encontrado un padecimiento similar en primates debido a otras especies de *Pie-*

draia, como *P. quintanilhae*. Se ha comunicado un caso de piedra negra asociado a *Trichosporon ashaii*.

Etiopatogenia

La variedad blanca es ocasionada por una levadura asexuada, *Trichosporon beigelii*, que por sus características comunes con *Cryptococcus,* es considerado en el subphylum Basidiomicotina. Vive como saprófito en suelo, agua, vegetales, en animales o sus excretas e incluso en tubo digestivo, piel y excretas de los seres humanos.

Por ultraestructura, se ha observado que en forma parasitaria se encuentran las formas de reproducción del hongo unidas por un cemento, e incluso por fuera de las estructuras nodulares se han identificado las esporas.

Estas mismas estructuras se han demostrado en la ropa interior de un paciente, lo que puede explicar la reinfección y aparente falta de respuesta al tratamiento.

El hongo se localiza por debajo de la cutícula del pelo, sin afectar corteza ni médula (figs. 8-1 y 8-2). *Trichosporon beigellii* es el lectotipo y *T. cutaneum* es un sinónimo que debe abandonarse. Las especies aceptadas del género *Trichosporon* (Behrend) son: *T. ovoides* (Behrend), *T. inkin* (Oho ex Ota; do Carmo Sousa & van Uden), *T. asahii* (Akagi), *T. asteroides* (*Fissuricella filamenta*), *T. cutaneum* (De Beurmann y cols.) y *T. mucoides* (Guého y M. Smith). Puede coexistir con otros microorganismos corineformes. Se han involucrado también *Cephalosporium acremonium* y un bacilo aerobio *Brevibacterium mebrellneri.*

Las características morfológicas son muy parecidas, por lo que se necesitan estudios moleculares para la identificación.

Familia	Cryptococcaceae
Subfamilia	Trichosporoideae
Especie	*Trichosporon beigelii* ([Küchenmeister y Rabenhorst] Vuillemin, 1902) *Trichosporon cutaneum* (Ota, 1926)

Trichosporon beigelii fue clasificado como basidiomiceto en 1971 por Kreger-van Rij y Veenhuis, se relaciona con *Filobasidiella* y ha sido confirmado por secuencia parcial de 26S ácido ribonucleico ribosomal (rRNA). En *Trichosporon* y *Malassezia*, se han aplicado secuencias de rRNA. El primero es un complejo de seis especies y la segunda de 11 (cap. 7).

La variedad negra se estudia dentro de las feohifomicosis superficiales, es ocasionada por *Piedraia hortae*, ascomiceto dematiáceo que tiene una localización subcuticular, sin atravesar la corteza, pero debido a la presión se rompe la cutícula y el hongo envuelve el pelo y puede envainarlo formando un seudoparénquima con ascas *in vivo*; sin embargo, en los sitios más afectados crece en contacto íntimo con la corteza y puede haber desaparición completa de haces de microfibrillas.

Por estudios ultraestructurales *in vivo*, se ha visto que el hongo destruye la cutícula y puede penetrar la corteza, ya se han caracterizado dos tipos diferentes de digestión, esto junto con la lenta degradación de la queratina y la organización estromática compacta explican la larga supervivencia del hongo. También por micros-

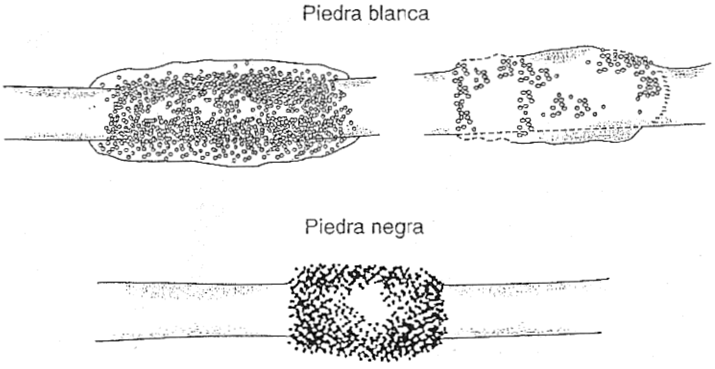


Fig. 8-1. Representación esquemática de piedras.

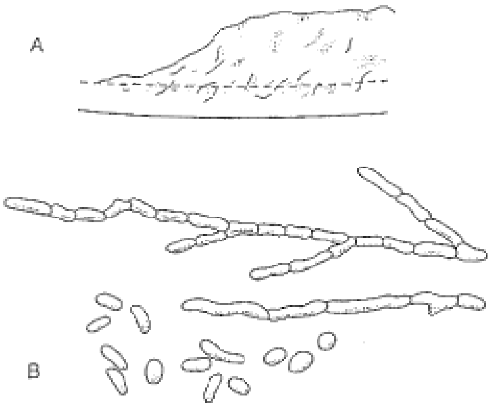


Fig. 8-2. *A*, piedra blanca, y *B*, especies de *Trichosporon*.

copia electrónica y microanálisis de rayos X se ha demostrado la presencia de fósforo, azufre y calcio que dan lugar al material extracelular y a la organización del seudoparénquima. Pueden estar presentes debido a la habilidad de los pigmentos tipo melanina de secuestrar iones y formar sulfatos y fosfatos que constituyen el material extracelular.

Ocurre transmisión cuando las ascosporas salen de las ascas durante el lavado y mojado del pelo; por tal razón, se consideran predisponentes la sudación y los lavados con agua.

Clase	Ascomycetes
Subclase	Loculoascomycetes
Orden	Myrangiales
Género	*Piedraia*
Especie	*Piedraia hortae* ([Brumpt] Fonseca y *Arêa Leão*, 1928)

CUADRO CLÍNICO

Piedra blanca

Afecta al pelo de la piel cabelluda, menos a menudo de barba, bigote, axilas y región genitopubiana (figs. 8-1 y 8-2). Se caracteriza por "nódulos" adheridos al pelo y que miden en promedio 1.5 mm de diámetro, aunque pueden variar de 0.5 a 4 mm; son fusiformes, translúcidos y blandos, en ocasiones se forman manguitos irregulares de color blanco amarillento, café (marrón), gris o rojizo (figs. 8-3 y 8-4). Su denominación no está justificada pues no tienen la consistencia pétrea y no siempre son blancos.

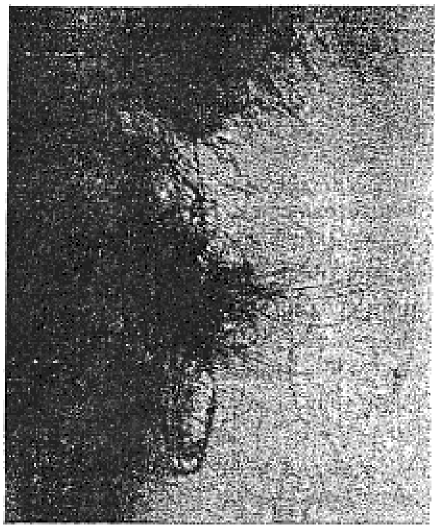


Fig. 8-3. Piedra blanca en región axilar. [illegible]

Son asintomáticos, se presentan en número de 1 a 10 a lo largo del pelo; al tacto dan sensación de rugosidad y pueden desprenderse fácilmente.

Estos nódulos no constituyen un motivo de consulta y muchos casos se han encontrado durante exploración dermatológica por otras causas. Se han observado en personas sanas, en zonas perigenital y perianal, preferentemente en homosexuales. La localización en el escroto se ha denominado "piedra blanca genital". Pueden originar invasión diseminada y profunda en inmunodeficientes. Se han descrito lesiones semejantes a eccema en pacientes con leucemia bajo quimioterapia.

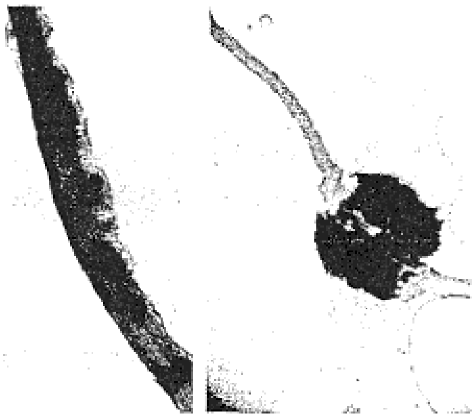


Fig. 8-4. Piedra blanca, examen directo con KOH y tinta Parker azul.

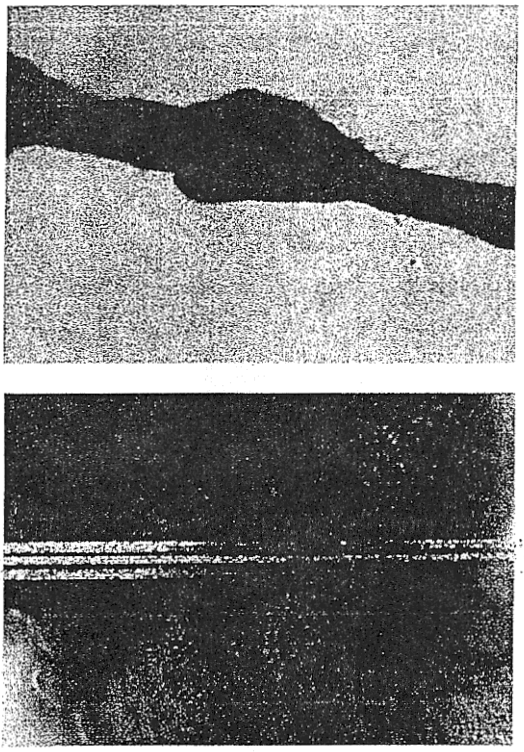


Fig. 8-5. Piedra negra, examen microscópico.

Piedra negra

Se ubica sólo en el tercio distal del pelo de la piel cabelluda. Se caracteriza por nódulos de 0.5 a 4 mm de diámetro, de color café (marrón) oscuro o negro, fusiformes, cónicos o duros y firmemente adheridos al pelo (figs. 8-1 y 8-5); al pasar el peine dan la sensación de arena.

ESTUDIO MICOLÓGICO

Piedra blanca

En ocasiones, con luz de Wood ésta da fluorescencia de color blanco amarillento o amarillo verdoso. Al examen microscópico directo con hidróxido de potasio, se observa parasitación ectothrix (fig. 8-2); entre las células de la cutícula hay filamentos de 2 a 4 micras de diámetro, tabicados, con artrosporas rectangulares, ovoides y redondeadas que al agruparse adoptan formas poliédricas, se tiñen rápidamente con tinta Parker azul (fig. 8-4).

El cultivo debe realizarse en Sabouraud simple o adicionado de cloranfenicol, a temperatura ambiente. En 10 a 12 días, las colonias miden 1 cm de diámetro, son lisas, de color blanco o crema por ambos lados; la superficie es plisada o cerebriforme, en ocasiones brillante o un poco húmeda; su consistencia se compara con la de la mantequilla. Con el tiempo se secan y pierden brillo (fig. 8-6).

Al estudio microscópico hay seudofilamentos o filamentos septados de 2 a 4 micras, artrosporas rectangulares y blastosporas redondas u ovales que nacen de manera unilateral o a partir de los ángulos de las artrosporas; puede haber clamidosporas (figs. 8-2 y 8-6). En etapas tardías aparecen órganos de fijación (*appressorium*), ramificaciones en forma de coliflor con brazos cortos constituidos por dicotomías sucesivas.

Las colonias crecen a 27 o 37°C, son sensibles al Actidione y utilizan inositol. Son positivas para ureasa después de 18 a 24 horas a 37°C;

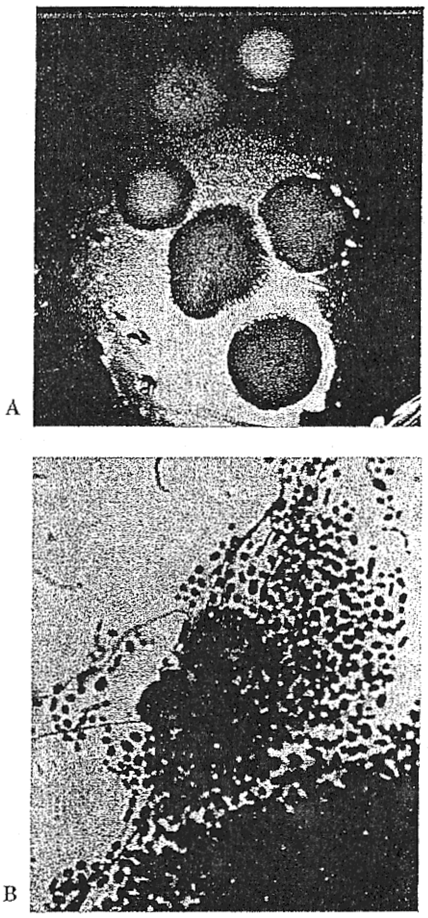


Fig. 8-6. *Trichosporum* sp. *A*, colonia; *B*, filamentos artrosporados y clamidosporas.

reducen tetrazolio (color rosa) luego de 24 a 48 horas a 27°C. Se necesitan estudios bioquímicos para la identificación de la especie. Utilizan varios azúcares, como dextrosa, lactosa, D-xilosa e inositol, no asimilan nitrato potásico y producen una reacción positiva con la solución B de diazonio azul. No fermentan carbohidratos. Se pueden utilizar equipos disponibles en el comercio para su rápida identificación.

La reproducción *in vitro* es difícil, se incuban cajas de Petri a 24°C con pelos claros no estériles y se hidratan periódicamente.

Piedra negra

Con luz de Wood no hay fluorescencia. Al examen microscópico directo con hidróxido de potasio, se observan filamentos fragmentados que adoptan el aspecto de células poliédricas; se pueden observar ascas aisladas o agrupadas, que tienen ocho ascosporas fusiformes y un filamento terminal, son fusiformes y miden 10 por 30 micras (figs. 8-1 y 8-5).

Las colonias crecen muy lentamente en Sabouraud con cloranfenicol a 25°C; en dos a tres semanas son de color café (marrón), verde o negro, lisas, que presentan centro acuminado y plisado, pueden tomar aspecto cerebriforme, son muy sólidas y están adheridas al medio de cultivo y difunden un color oscuro o rojizo (fig. 8-7).

Microscópicamente se observan filamentos pigmentados cortos, de pared gruesa, ramificados y tabicados, hay clamidosporas y en ocasiones peritecios globosos u ovoides con sus ascas y ascosporas. La tiamina, a razón de 0.01 mg/ml, estimula el crecimiento.

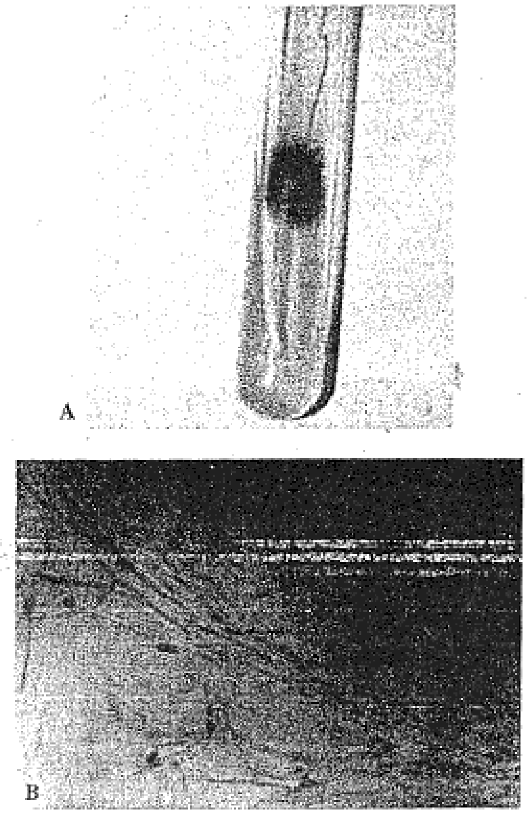


Fig. 8-7. *Piedraia hortae. A*, cultivo; *B*, examen microscópico.

Datos histopatológicos

El diagnóstico no requiere estudio histopatológico. En piedra blanca, se observa cómo el hongo empuja algunas células de la cutícula. En piedra negra, las esporas son de color café (marrón) y con PAS (ácido peryódico de Schiff) ambas adquieren color rojizo. En piel no hay alteraciones inflamatorias.

Datos de laboratorio

No hay reacciones serológicas.

Diagnóstico diferencial

Tricorrexis nudosa, monilethrix, tricomicosis (fig. 28-1, cap. 28), pediculosis de la cabeza y el pubis, tiña de la cabeza (figs. 6-5, 6-6 y 6-21, cap. 6), foliculitis, dermatitis seborreica.

Complicaciones

En piedra blanca se han informado asociaciones con *Brevibacterium* y corinebacterias. *Trichosporon* puede comportarse como oportunista en inmunodeprimidos (fig. 8-8); en los últimos años, se han informado: sepsis, endocarditis, absceso cerebral y endoftalmía, a menudo letales. Es excepcional la afección cutánea, ungueal, que recuerda tiñas o candidosis o la otitis externa.

Tratamiento

Se recomienda higiene adecuada. Lo más sencillo es el rasurado o el corte de pelo. Toques yoda-

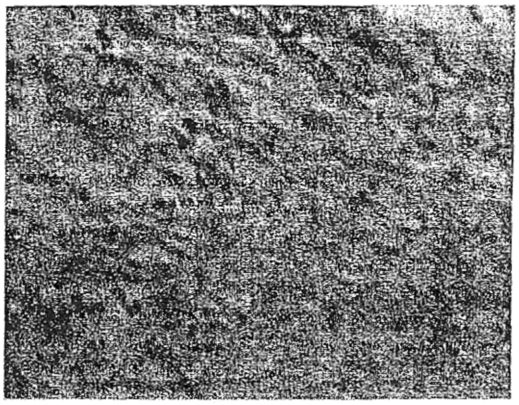


Fig. 8-8. Tricosporosis diseminada, filamentos artrosporados en biopsia.

dos al 1 a 2%, soluciones con ácido salicílico al 5 a 50%, glutaraldehído al 2% o azufre al 6%, disulfuro de selenio al 2%, tintura de Castellani, solución de clorhexidina, piritione de zinc, ciclopirox olamina, o cualesquiera de los derivados azólicos por vía oral o en champú. En antifungigramas hay sensibilidad a los benzoimidazoles y a los polienos. En piedra blanca, se ha utilizado con éxito itraconazol a dosis de 100 mg diarios por ocho semanas y, en piedra negra, la terbinafina, 250 mg/día por seis semanas; después del tratamiento casi nunca hay recurrencia.

Infecciones por *Blastoschizomyces capitatus*

Es un hongo filamentoso descrito como *Trichosporon capitatus* (Diddensy, 1942). Se ha relacionado con basidiomicetos y ascomicetos y se ha propuesto transferirlo a *Geotrichum*. Su estado teleomorfo es *Dipodascus capitatus* (de Hoog, Smith, Guého, 1992). La colonia es cremosa y, cuando envejece, vellosa; produce artrosporas, blastosporas, aneloconidios y algunas clamidosporas. Es un saprófito del suelo y microbiota normal. Las infecciones se han descrito en el oeste de Europa, en cambio *Trichosporon* de preferencia en Norteamérica.

En los últimos 10 años, se han descrito 47 casos en inmunodeficientes, en especial en pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia. Se han descrito afección de sistema nervioso central, infecciones nosocomiales, endocarditis, sepsis, lesiones osteoarticulares, neumotórax e incluso lesiones orales similares a candidosis; puede dar mastitis en el ganado. El tratamiento puede ser con anfotericina B (liposomal), 5-fluorocitosina o derivados azólicos, como fluconazol y voriconazol.

Pronóstico

Benigno, la enfermedad es fácilmente curable. En algunos lugares primitivos del viejo continente, no se proporciona tratamiento porque tiene una connotación religiosa y de belleza. Piedra blanca recurre fácilmente.

Bibliografía

Arce M, Arenas R. Infeccoes dermatologicas por *Trichosporon beigelii*: estudo retrospectivo de 13 casos en pacientes imunocompetentes. An Brasil Dermatol, 1998;1:13-15.

Arenas R, Arce M. Infecciones superficiales por *Trichosporon cutaneum*. Estudio prospectivo en 10 pacientes diabéticos. Dermatología Rev Mex, 1997;41(5):181-183.

Avram A, Buen G, Binet O, Gracia AM, Cesarini JP. Etude clinique et mycologique concernant 11 cas de Trichosporie noueuse (Piedra blanche) génito-pubienne. Ann Dermatol Venereol, 1987:819-827.

Coimbra Jr CE, Santos RV. Black piedra among the Zoro Indians from Amazonia (Brazil). Mycopathologia, 1989;107(1):57-60.

De Almeida Jr HL, Rivitti EA, Jaeger RG. White piedra: Ultrastructure and a new microecological aspect. Mycoses, 1990;33(9-10):491-497.

De Hoog GS, Guého E. Agents of white piedra, black piedra and tina nigra. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:192-197.

Drake LA, Dinehart ChS, Farmer ER et al. Guidelines of care for superficial mycotic infection of the skin: Piedra. J Am Acad Dermatol, 1996;34:122-124.

Figueras MJ, Guarro J, Zaror L. New findings in black piedra infection (letter). Br J Dermatol, 1996;135(1):157-158.

Figueras MJ, Guarro J, Zaror L. Ultrastructural aspects of hair digestion in black piedra infection. J Med Vet Mycol, 1997;35(1):1-6.

Figueras MJ, Guarro J. X-ray microanalysis of black piedra. Antonie van Leeuwenhoek, 1997;72(4):275-281.

Gip L. Black piedra: The first case treated with terbinafine (Lamisil). Br J Dermatol 1994;130(Suppl 43):26-28.

Gip L. Terbinafine for black piedra [letter]. Lancet, 1993;341(8853):1164.

Gueho E, De Hoog GS, Smith MT. Neotypificarion of the genus *Trichosporon*. Antonie van Leeuwenhoek, 1992;61(4):285-288.

Gueho E, Improvisi L, De Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon* on humans: A practical account. Mycoses, 1994;37(1-2):3-10.

Gupta AK, Chaudhry M, Elewsky B. Tinea corporis, tinea cruris, tinea nigra and piedra. Clin Dermatol, 2003;21:395-400.

Kanitakis J, Persat E, Piens MA et al. Black piedra: Report of a French case associated with *Trichosporon ashaii*. Int J Dermatol, 2006;45:1258-1260.

Khandpur S, Silvanagi-Reddy B. Itraconazole therapy for white piedra affecting scalp hair. J Am Acad Dermatol, 2002;47:415-418.

Kiken DA, Sekaran A, Antaya RJ et al. White piedra in children. J Am Acad Dermatol, 2006;55:956-961.

Lascaux AS, Bouscarat F, Descamps V, Casalino E, Picard-Dahan C, Crickx B, Belaich S. Cutaneous manifestationss during disseminated trichosporonosis in an AIDS patient. Ann Dermatol Venereol, 1998;125(2):111-113.

McBride ME, Ellner KM, Black HS, Clarridge JE, Wolf JE. A new *Brevibacterium* sp. isolated from infected genital hair of patients with white piedra. J Med Microbiol, 1993;39(4):255-261.

Nakagawa T, Nakashima K, Takaiwa T et al. *Trichosporon cutaneum* (*Trichosporon ashaii*) infection mimicking hand eczema in a patient with leukemia. J Am Acad Dermatol, 2000;42:929-931.

Pérez-Sánchez I, Anguita J, Martin-Rabadan P et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in acute leukemia patients. Leuk Lymphoma, 2000;39(1-2):209-212.

Segal E, Elad D. *Candida* species and *Blastoschizomyces capitatus*. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:423-460.

Therizol-Ferly M, Kombila M, Gómez de Díaz M et al. White piedra and *Tichosporon* species in equatorial Africa. II. Clinical and mycological associations: An analysis of 449 superficial inguinal specimens. Mycoses, 1994;37(7-8):255-260.

Therizol-Ferly M, Kombila M, Gómez de Díaz M et al. White piedra and *Trichosporon* species in equatorial Africa. I. History and clinical aspects: An analysis of 449 superficial inguinal specimens. Mycoses, 1994;37(7-8):249-253.

Youker SR, Andreozzi RJ, Appelbaum PC et al. White piedra: Further evidence of a synergistic infection. J Am Acad Dermatol, 2003;49:745-746.

Zaror L, Moreno MI. White piedra. Report of a case. Rev Med Chil, 1996;124(5):593-596.

9

Tiña negra

Se dice que la enfermedad fue reconocida en China por Patrick Manson en 1872 y descrita en 1898 por el colombiano Montoya y Flores como Carate negro, aunque estas observaciones parecen corresponder a pitiriasis versicolor.

En 1891, Alejandro Cerqueira, en Brasil, identificó el padecimiento como queratomicosis *nigricans palmaris*, pero hasta 1916 su hijo realizó la publicación junto con otros ocho casos.

En 1921, Horta llamó al hongo *Cladosporium werneckii*. En los primeros decenios del siglo XX Langeron y Ramos e Silva separaban la tiña negra causada por *C. mansoni* de la queratomicosis *nigricans* debida a *C. werneckii*, que hoy se sabe son idénticas. En 1973, Borelli describió como agente causal *Cladosporium castellani* que hoy se ha identificado como *Stenella araguata*; se duda de su patogenicidad ya que quizá sólo haya sido un contaminante.

En 1984, Nishimura y Miyaji propusieron el género *Hortaea* para colocar *E. werneckii*, al observar por microscopia electrónica que las células conidiógenas son simpodiales y anelídicas; sin embargo, McGinnis y colaboradores no concordaron y propusieron *Phaeoannellomyces* al observar células levaduriformes con anélidos. No obstante, según Kwon-Chung y Bennett (1992), ambos nombres son superfluos.

Sinonimia

Tinea nigra, cladosporiosis epidérmica, queratomicosis negra palmar, *pityriasis nigra*, exofialosis epidérmica, microsporiosis negra. *Tinea nigra* no tiene aceptación universal, y algunos prefieren el de feohifomicosis superficial.

Definición

Micosis superficial causada por *Exophiala* (*Hortaea*) *werneckii* (*Phaeoannellomyces werneckii*); afecta la capa córnea de palmas de las manos, casi nunca de plantas de los pies y de otros sitios. Se caracteriza por manchas hiperpigmentadas de color café (marrón) oscuro o negras, bien limitadas, no inflamatorias, cubiertas por escamas muy finas y asintomáticas.

Datos epidemiológicos

Es de distribución universal, pero es infrecuente; se han informado más casos en Asia, África, Centroamérica, Sudamérica y el Caribe. En la parte no latina de América, se han registrado 150 enfermos desde 1950. Predomina en jóvenes de ambos sexos. Se han comunicado más casos en mujeres menores de 20 años de edad. Afecta cualquier raza; antes de 1977, no se había observado en sujetos de raza negra. El padecimiento familiar no es genético, sino por exposición a una fuente común; se ha encontrado como factor predisponente la hiperhidrosis.

Se observa más a menudo en regiones tropicales y subtropicales, sobre todo donde la temperatura media es de alrededor de 20°C. Se han registrado pacientes en Latinoamérica, Asia, África, Estados Unidos y Europa. En la República Mexicana, se han observado de manera esporádica en Sinaloa, Guerrero, Jalisco, Tamaulipas, Veracruz y la ciudad de México. Algunos habitantes de lugares templados la adquieren al ir de vacaciones a sitios con climas húmedos y calurosos.

Etiopatogenia

Se origina por un hongo negro pleomorfo que es inicialmente una levadura y se transforma en moho, *Hortaea* (*Exophiala* o *Phaeoannellomyces*) *werneckii* (fig. 9-1); está filogenéticamente relacionado con *Aureobasidium*, que es un anamorfo del orden Dothideales, y no está claramente vinculado con *Exophiala*. Se ha aislado *Stenella araguata* que corresponde a lo que originalmente se identificó como *Cladosporium castellani*.

El microorganismo causal se ha descrito como:

Carate negro* (Montoya y Flores, 1898)
*Montoyella nigra** (Castellani, 1905)
Cladosporium mansonii (Pinoy, 1912)
Cryptococcus metaniger (Castellani, 1927)
Pullularia werneckii (DeVries, 1952)
Cladosporium werneckii (Horta, 1921)
Exophiala werneckii ([Horta] von Arx, 1970)
Hortaea werneckii (Nishimura y Miyaji, 1984)
Phaeoannellomyces werneckii (McGinnis y Schell, 1985).

Por estudios de DNA y moleculares (*fingerprints*) se ha especulado de su origen acuático. Los tipos estudiados de acuerdo al ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) tienen amplia distribución, y no se han correlacionado con su origen geográfico. Por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se ha determinado como cebador un oligonucleótido específico (fig. 9-2).

La micosis parece depender de inoculación traumática y puede ser explicada por interacción hidrofóbica, y el hongo adherirse por la producción de polisacáridos extracelulares y permanecer por la asimilación de productos lipídicos. No parece haber transmisión interhumana; la recurrencia se debe a reexposición.

Cuadro clínico

La incubación dura 10 a 15 días a varias semanas. Afecta principalmente una palma de las manos, casi siempre la izquierda; puede ser bilateral o afectar plantas de los pies, cuello o tronco. Se caracteriza por manchas hipercrómicas de color café (marrón) oscuro o negro, de límites bien definidos y más pigmentados, con contornos policíclicos (fig. 9-3). Hay descamación fina y poco notoria. Aquéllas semejan las manchas por nitrato de plata. La evolución es crónica y asintomática; a veces hay prurito leve, puede curar sola.

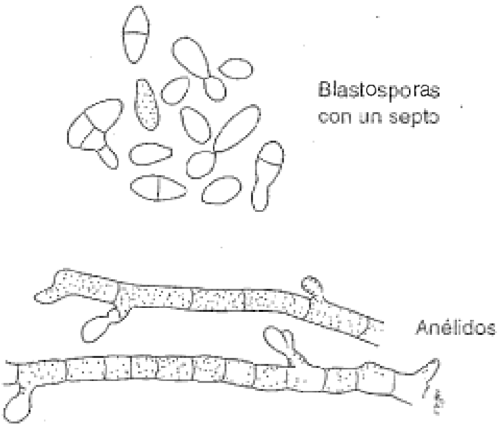


Fig. 9-1. *Hortaea (Exophiala) werneckii*, fase de levadura y filamentosa. (Modificada de McGinnis M. Laboratory Handbook of Medical Mycology. New York: Academic Press, 1980.)

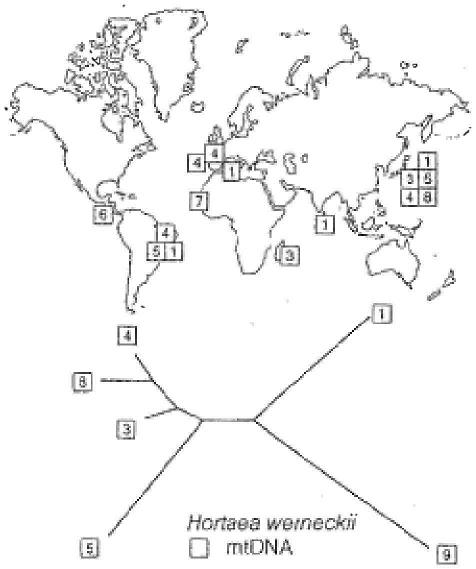


Fig. 9-2. Distribución mundial de los tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) en *H. werneckii*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

---

* Estos agentes corresponden seguramente a *M. furfur*.

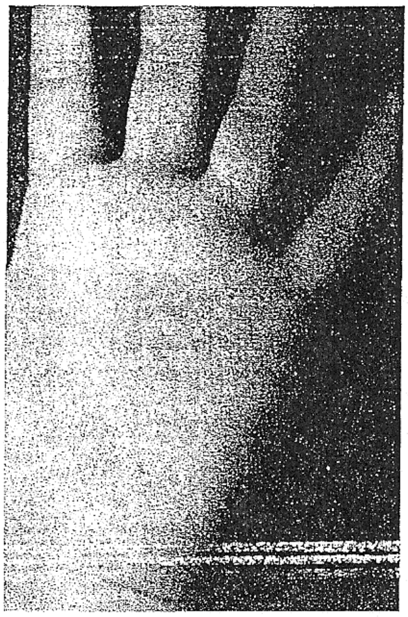


Fig. 9-3. Tiña negra palmar.

Estudio micológico

El examen directo se realiza con cinta adhesiva transparente o hidróxido de potasio, se observan hifas de color café (marrón) o verde oscuro, ramificadas, tabicadas, con extremos delgados y hialinos; miden 1.5 a 3 micras de diámetro y producen blastosporas con tabiques o sin ellos (fig. 9-4).

Para efectuar el cultivo, conviene limpiar primero la piel con alcohol al 70% y sembrar las escamas en gelosa glucosada de Sabouraud solo o adicionado con antibióticos (cloranfenicol y cicloheximida) a temperatura ambiente. En una a tres semanas crecen colonias levaduriformes negras y brillantes, que después se tornan verdosas o grises y aparecen hifas aéreas (fig. 9-5). Según algunos, cuando el crecimiento se inicia en forma micelial, corresponde a *C. castellani* (*S. araguata*).

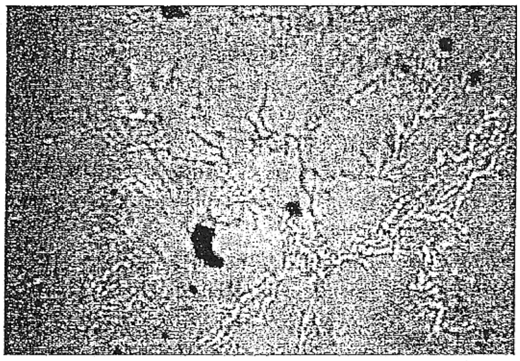


Fig. 9-4. Tiña negra, filamentos pigmentados en KOH (40×).

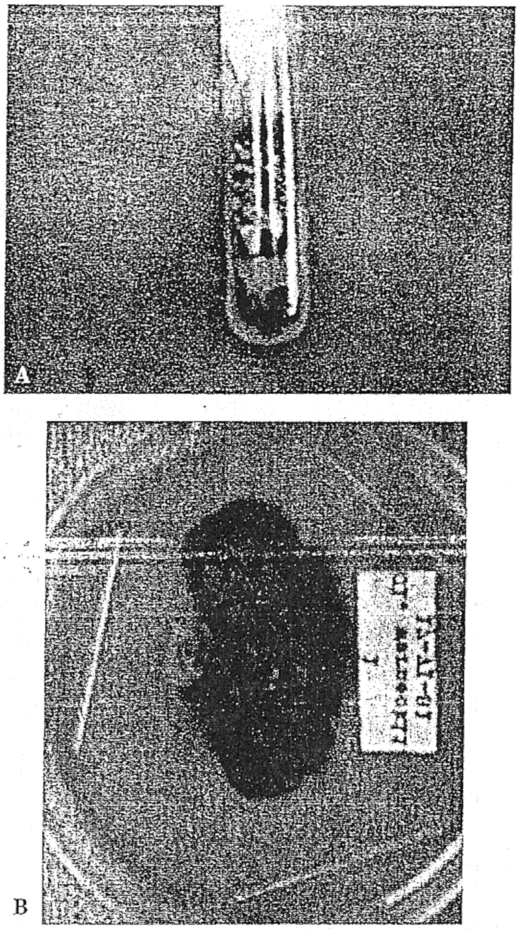


Fig. 9-5. *Hortaea (Phaeoannellomyces) werneckii. A*, colonia levaduriforme; *B*, moho de colonia tardía.

Al principio, el examen microscópico únicamente muestra células levaduriformes ovales parcialmente hialinas de 3 a 10 micras, con un solo tabique y se producen a los lados o al final de los filamentos (fig. 9-1); tienen la habilidad de generar en sus polos células hijas por conidiogénesis en anélidos. Las colonias maduras dan hifas tortuosas de color verde oscuro, con tabiques y conidióforos en anélidos o anillos muy conspicuos que producen racimos de conidios (aneloconidios) fusiformes con un tabique (fig. 9-6). En ocasiones, se encuentran clamidosporas. El aspecto de levadura o moho varía con

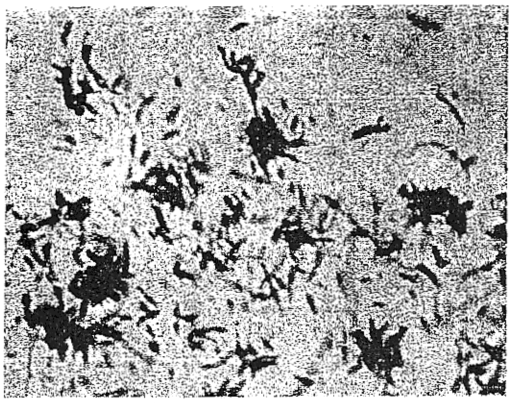


Fig. 9-6. *H. werneckii*, aspecto microscópico.

las condiciones ambientales y los nutrimentos del medio de cultivo; por ello, se recomienda el medio Lactrimel. Como prueba bioquímica, se puede utilizar la hidrólisis de la caseína que es positiva, y la diferencia de *E. werneckii* (*Wangiella dermatitidis*) que es negativa.

No se dispone de pruebas serológicas ni de inoculación en animales.

Datos histopatológicos

No se requiere biopsia. Se encuentra engrosamiento leve de la capa córnea. Con hematoxilina y eosina quedan de manifiesto hifas pigmentadas, cortas o ramificadas y blastosporas; hay acantosis leve. En dermis no se observa reacción inflamatoria, o puede haberla con infiltrado perivascular de mononucleares.

Diagnóstico diferencial

Nevos pigmentados, melanoma y léntigo maligno, enfermedad de Addison, dermatitis por contacto, eritema pigmentado fijo, pigmentación por nitrato de plata u otros agentes externos, tiña de la mano (fig. 6-15, cap. 6). Se puede hacer una mejor exploración física con epiluminiscencia utilizando el dermatoscopio. Se observa una distribución regular de la pigmentación y presencia de espículas en la periferia.

Tratamiento

Ungüento de Whitfield, ácido retinoico, tintura de yodo al 1 a 2%, soluciones con ácido salicílico al 2%, o azufre al 3%, tiabendazol en suspensión o crema al 10%, ciclopirox olamina al 1% en crema o gel, disulfuro de selenio al 2%, terbinafina y los imidazoles tópicos al 1 a 2%, una o dos veces al día hasta que desaparezcan las lesiones; incluso estas últimas pueden desprenderse con cinta adhesiva transparente. A veces, se pueden utilizar azoles orales como ketoconazol a dosis de 200 mg; itraconazol, 100 mg, e incluso terbinafina, 250 mg diarios por tres semanas. Algunos han confirmado curación al suprimir la sudación palmar con cimetidina.

Pronóstico

Es benigno, sólo hay incomodidad estética; puede durar años o curar solo [illegible]

Bibliografía

Abliz P, Fukushima K, Takizawa K et al. Specific oligonucletide primers for identification of *Hortaea werneckii*, a causative agent of tinea nigra. Diag Microbiol Infect Dis, 2003;46:89-93.

De Cock AW. Population biology of *Hortaea werneckii* based on restriction parteras of mitochondrial DNA. Antonie van Leeuwenhoek, 1994;65(1):21-28.

De Hoog GS, Guého E. Agents of white piedra, black piedra and tinea nigra. Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Topley & Wilson's. Microbiology and Microbial Infections. 8th ed. London: Arnold, 1998;4:192-197.

Durán C, Carbajosa J, Arenas R. Tiña negra plantar. Estudio de tres casos en México. Dermatología Rev Mex, 1992;36(3):170-171.

Gottlich E, De Hoog GS, Ghorpade A. Surrogate nits impregnated with white piedra – a case report. JEADV, 2004;18:474-476.

Gupta AK, Chaudhry M, Elewsky B. Tinea corporis, tinea cruris, tinea nigra and piedra. Clin Dermatol, 2003;21:395-400.

Gupta G, Burden AD, Shankland GS, Fallowfield ME, Richardson MD. Tinea nigra secondary to *Exophiala werneckii* responding to itraconazole [letter]. Br J Dermatol, 1997;137(3):483-484.

Hall J, Perry VE. Tinea nigra palmaris: Differentiation from malignant melanoma or junctional nevi. Cutis, 1998;62(1):45-46.

Larangeira de Almeida Jr H. Tratamento bem-sucedido de Tinea nigra palmaris com terbinafina tópica. An Bras Dermatol, 2000;75(5):639-640.

Mayorga J, Tarango V, Soto A, et al. Tiña negra palmar. Los primeros tres casos reportados en Jalisco. Dermatología Rev Mex, 2000;44(5):245-247.

McGinnis MR, Schell WA, Carson J. *Phaeoannellomyces* and the Phaeococcomycetaceas, new dematiaceous blastomycete taxa. J Med Vet Mycol, 1985;23:178-188.

Pegas JR, Criado PR, Lucena SK et al. Tinea nigra: Report of two cases in infants. Pediatric Dermatol, 2003;20(4):315-317.

Shannon PL, Ramos-Caro FA, Cosgrove BF, Flowers FP. Treatment of tinea nigra with terbinafine. Cutis, 1999;64(3):199-201.

Spatafora JD, Mitchell TG, Vigalys R. Analysis of genes coding for small-subunit rRNA sequences in studying phylogenetics of dematiaceous fungae pathogens. J Clin Microbiol, 1995;35:1322-1326.

Tseng SS, Whittier S, Miller SR, Zalar GL. Bilateral tinea nigra plantaris and tinea nigra plantaris mimicking melanoma. Cutis, 1999;64(4):265-268.

Uijthof JM, De Cock AW, De Hoog GS, Quint WG, van Belkum A. Polymerase chain reaction-mediated genotyping of *Hortaea werneckii*, causative agent of tinea nigra. Mycoses, 1994;37(9-10):307-312.

Yoshida S, Takeo K, Nishimura K, Miyaji M. Cell-surface hydrophobicity and lipolysis as essential factors in human tinea nigra. Mycoses, 1995;38(11-12):489-494.

10

Oculomicosis

En 1879, Leber, en Alemania, comunicó un hipopión causado por algunas especies de *Aspergillus* en un campesino y reprodujo la enfermedad en un conejo.

Las queratomicosis han sido frecuentes, pero un incremento notable se detectó en 1952 cuando se empezaron a usar de manera indiscriminada glucocorticoides en preparaciones oculares.

En 1955, Paulter, Roberts y Beamer comunicaron el primer caso de úlcera corneal por *M. apiospermum* en un granjero; en 1959, Gordon y colaboradores comunicaron el segundo caso por este mismo hongo en un empacador de pescado, tratado con buenos resultados mediante nistatina y anfotericina B. En 1967, Naumann, Green y Zimmerman realizaron un estudio histopatológico en 73 pacientes con queratitis micótica y aislaron el hongo en 11 de ellos. En 1970, Jones, Sexten y Rebell aislaron 38 cultivos en úlceras corneales micóticas; 29 dependieron de *Fusarium*. En 1975, Zapater, en Argentina, comunicó dos casos e hizo una revisión de la literatura mundial; señaló 112 casos por *Fusarium*. En 1963, De Buen, en México comunicó las primeras observaciones al respecto. En 1980, Leisengag y Forster hicieron una revisión muy amplia en el sur de Florida. En el año 2006 se informaron en diferentes partes del mundo, especialmente en Singapur y San Francisco epidemias de queratitis por *Fusarium* asociadas al uso de lentes de contacto.

Sinonimia

Queratitis micótica, queratomicosis, úlcera corneal micótica.

Definición

Es una micosis de la superficie corneal producida por hongos oportunistas, como *Fusarium solani*, *Aspergillus fumigatus*, especies de *Candida* y algunos dematiáceos, especialmente especies de *Curvularia*. Casi siempre se origina por un traumatismo ocular que produce ulceración. Las endoftalmitis por lo general son consecuencia de extensión directa de otra infección fúngica desde tejidos vecinos, o de diseminación hematógena.

Datos epidemiológicos

Micosis cosmopolita. La incidencia se calcula en 7 a 53% de las queratitis ulcerosas. En un estudio de 1010 casos sospechosos estudiados en ocho años en Mombay, se informaron positivos 367. De éstos, 79% estaba entre 21 y 50 años de edad y los varones fueron más afectados, 88% comprendió agricultores o trabajadores de la construcción y en 90% hubo antecedente de traumatismo; el agente causal más frecuente fue *Aspergillus*. *Fusarium* es la causa más habitual en Japón, parte sur de Florida, Nigeria, hemisferio occidental, Singapur, Polonia y Argentina. *Aspergillus* es más prevalente en India y Tailandia. *Candida* es frecuente en Gran Bretaña y países tropicales. En un estudio de niños en India, se encontró como factor predisponente el traumatismo en 55.3% y contaminación con vegetales en 60.5%; los agentes causales más habituales fueron: especies de *Aspergillus* (39.5%), *Fusarium* (10.7%), *Alternaria* (10.2%), *Curvularia* (7.4%) y *Penicillium* (7%). En Tanzania, se ha encontrado *F. solani* en 75% y en más de 80% en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

la humedad del ambiente estimulan su desarrollo, no así la utilización de antibacterianos. Se ha señalado la infección por virus de la inmunodeficencia humana (VIH) como un estado predisponente.

Las micosis oculares diferentes a la queratitis pueden ser consecuencia de extensión local de una micosis en tejidos vecinos, como mucormicosis rinocerebral, criptococosis del sistema nervioso central o paracoccidioidomicosis cutaneomucosa, o de diseminación hematógena de una micosis sistémica, como candidosis.

Cuadro clínico

La incubación varía de cinco días a dos meses. Suele haber antecedentes de traumatismo ocular (fig. 10-1). Por lo general hay fotofobia, dolor e inflamación ocular súbitos (fig. 10-2). Con lámpara de hendidura, se observa reacción ocular intensa con pliegues en la membrana de Descemet e hipopión (presencia de pus con nivel horizontal en la cámara anterior); después aparece una úlcera corneal indolora, lentamente progresiva y a veces fulminante. Los márgenes de la úlcera están ligeramente infiltrados y rodeados por líneas que corresponden a los filamentos fúngicos, por debajo de la úlcera se observan placas endoteliales blanquecinas; después aparecen lesiones satélite.

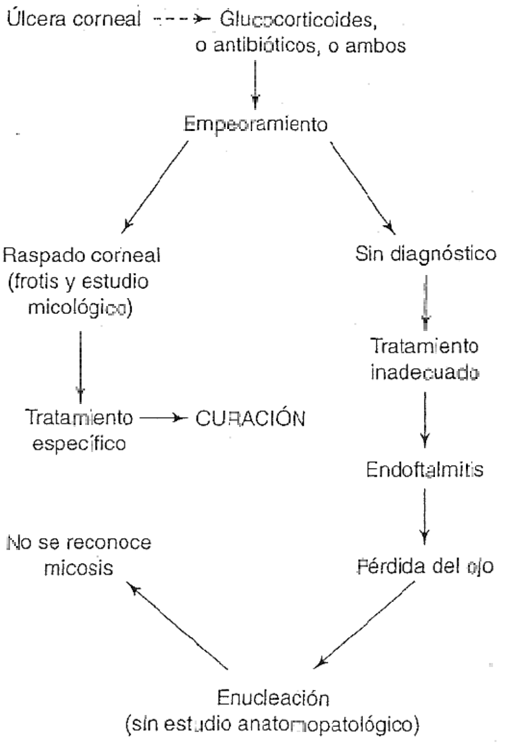

Úlcera corneal
Glucocorticoides, o antibióticos, o ambos
Empeoramiento
Raspado corneal (frotis y estudio micológico)
Sin diagnóstico
Tratamiento inadecuado
Tratamiento específico
CURACIÓN
Endoftalmitis
No se reconoce micosis
Pérdida del ojo
Enucleación (sin estudio anatomopatológico)

Fig. 10-1. Evolución natural de la queratomicosis. (Modificada de De Buen S, González Almaraz G. Queratomicosis. Importancia del raspado corneal para su diagnóstico y tratamiento. Gac Méd Mex 1977;113:239-244.)

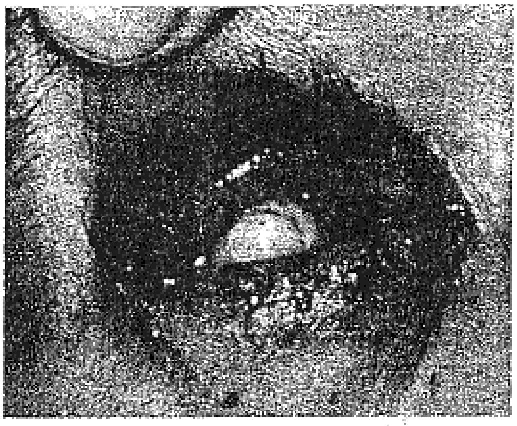


Fig. 10-2. Oculomicosis, caso avanzado.

La ulceración o las grandes áreas de la misma muestra elevación firme por encima de la córnea vecina y se aprecia un anillo que separa la córnea sana de la enferma. Los datos clave en el diagnóstico para diferenciar úlceras corneales de otro origen son: evolución asintomática, infiltración dura del estroma, hipopión temprano y lesiones satélites (abscesos en anillo).

Estudio micológico

El examen directo se realiza con hidróxido de potasio solo o con tinta azul, incluso con negro de clorazol o solamente con agua destilada. Para recolectar la muestra se utiliza un hisopo, un asa de alambre o una espátula de Kimura; antes conviene aplicar un anestésico local (clorhidrato de tetracaína al 0.5%) y esperar 30 segundos a varios minutos. El material obtenido de este raspado corneal puede demostrar las hifas y los conidios, o colorearse con tinción de Gram, Giemsa, Gridley, Gomori-Grocott o PAS (ácido peryódico de Schiff) y también observarse con azul de lactofenol, naranja de acridina, o bien con blanco de calcoflúor en microscopio de fluorescencia. La muestra puede recolectarse de la solución del estuche y lentes de contacto. Tam-

Son factores predisponentes: abuso de antibióticos e inmunosupresores, uso indiscriminado de glucocorticoides y antibióticos tópicos, utilización de lentes de contacto, insuficiencia de lágrimas, enfermedades corneales, traumatismos oculares y glaucoma e incluso diabetes. Se ha observado mayor frecuencia durante estaciones secas y frías, meses con vientos seguidos de periodos de alta precipitación pluvial, así como en estaciones lluviosas, calientes y húmedas. También parece haber relación con las altas concentraciones de hongos, como *Fusarium* y *Aspergillus* en el ambiente y que han sido estudiados en épocas de monzón en cultivos de cebollas. Se ha descrito en perros y caballos.

Etiopatogenia

Es ocasionada por hongos oportunistas o contaminantes que viven en forma saprofítica en el suelo y vegetales. Se han descrito más de 40 géneros, y más de 60 especies (cuadro 10-1).

Los agentes causales más frecuentes son *F. solani* (50%) y *Aspergillus fumigatus* (20%), el primero de éstos ha mostrado fuerte patogenicidad para la córnea de conejos. Se ha descrito queratitis polimicrobiana causada por *Candida parapsilosis, C. lusitaniae* y *Geotrichum candidum.*

La invasión ocurre tras una abrasión o rotura del epitelio corneal, que puede ocurrir por traumatismos debidos a cuerpos extraños, como vegetales (50%), hojas, ramas o granos, polvo, pelos de animales, remedios populares, como gotas de leche, de jugos de frutas o vegetales y de aceites; también por lentes de contacto (roce e hipoxia) y es excepcional por un acto quirúrgico.

Predispone la presencia de una lesión epitelial, como las que se observan en queratitis por virus del herpes o por lentes de contacto mal adaptados e incluso queratoconjuntivitis primaveral. En personas sanas, se aíslan hongos contaminantes de córnea y conjuntiva en 2 a 18%; se ha demostrado que el uso de glucocorticoides y

Cuadro 10-1. Agentes etiológicos más frecuentes en queratitis micótica

Hongos filamentosos	Hialinos	*Fusarium* (*F. solani, F. oxysporum, F. moniliforme*)
		Aspergillus (*A. fumigatus, A. flavus, A. niger*)
		Especie de *Acremonium* (*Cephalosporium*)
		Especie de *Penicillium* (*P. spinulosum*)
		Paecilomyces lilacinus
		Scedosporium apiospermum (*Pseudallescheria boydii*)
		Especies de *Verticillium*
		Volutella
		Cylindrocarpon
		Graphium
		Gibberella
		Zygomycetes (*Mucor, Rhizopus*)
		Exserohilum rostratum
	Dematiáceos	*Curvularia* (*C. lunata, C. geniculata, C. senegalensis*)
		Drechslera (*Helminthosporium*)
		Alternaria
		Cladosporium
		Phialophora
		Aureobasidium
		Cladorrhinum
		Coelomycetes (*Botryodiplodia, Collectotrichum*)
Hongos levaduriformes	Hialinos	*Candida* (*C. albicans, C. pseudotropicalis*)
		Especie de *Trichosporon*

bién se utilizan técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El cultivo es positivo en más de 50% de las muestras. Se utiliza medio de Sabouraud a 25°C, agar sangre a 25 y 37°C, e infusión de cerebro-corazón a 37°C; han de agregarse antibacterianos, no se debe usar Actidione, pues inhibe hongos oportunistas. El material se obtiene del margen del párpado o del fondo de saco conjuntival del ojo afectado y del contralateral; es conveniente sembrar en líneas o estrías. La lectura se efectúa a las 24 a 72 horas de la inoculación, y a veces es necesario esperar dos a ocho semanas.

Debe recordarse que en 2 a 18% de las personas sanas, se aíslan hongos contaminantes a partir de córnea y conjuntiva, principalmente especies de *Penicillium* y *Candida parapsilosis*. El agente causal observado más a menudo es *Fusarium* (fig. 10-3). Especies de *Fusarium* (Link y Grayn, 1821) originan colonias vellosas o algodonosas de crecimiento rápido, de color blanco con tinte rosado a violeta, sobre todo en la parte central; este pigmento puede difundirse en el medio de cultivo. Al examen microscópico, se observan filamentos hialinos, tabicados con conidióforos a veces agrupados en esporodoquios (fig. 3-23, cap. 3); hay macroaleuriosporas de 5 a 10 micras por 1 a 3 micras, aisladas o agrupadas, que son alargadas y fusiformes (media luna), multitabicadas, con dos a siete células. Además se encuentran microaleuriosporas y clamidosporas (cap. 31) (fig. 3-22, cap. 3).

No hay modelo animal para queratitis por *Fusarium*; se ha probado su patogenicidad en córnea de conejos.

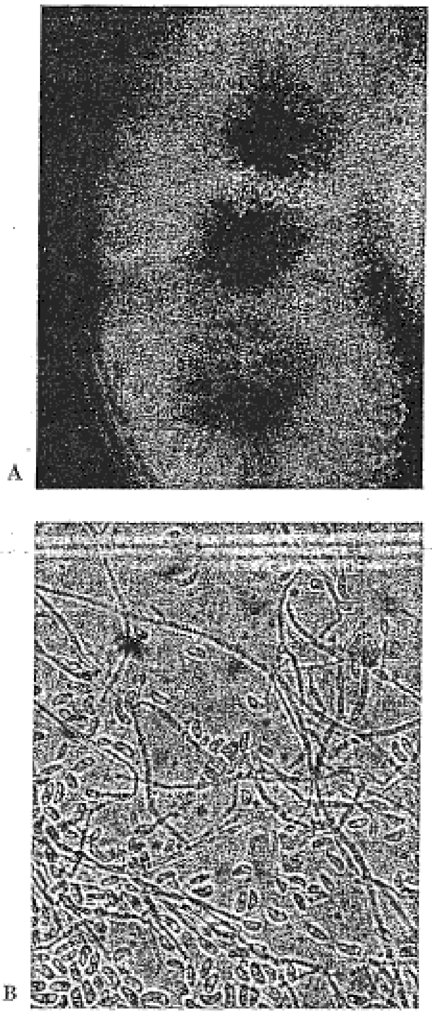


Fig. 10-3. *Fusarium*, microaleuriosporas y macroaleuriosporas en media luna.

Datos histopatológicos

El espécimen se obtiene de la córnea (queratectomía parcial) o del ojo enucleado. Se puede enviar un fragmento para cultivo y otro para el estudio microscópico. Se observan los elementos micóticos perpendiculares a la lámina corneal normal, lo mismo que la tendencia de las hifas a penetrar aparentemente la membrana de Descemet. Es mejor teñir con PAS, Gomori-Grocott o Papanicolaou.

La biopsia tiene la ventaja respecto del estudio microbiológico de evitar la contaminación agregada, bacteriana o micótica; medir la profundidad de la afección; detectar el grado de inmunidad, y anticipar el pronóstico de la queratoplastia.

Datos de laboratorio

No hay.

Diagnóstico diferencial

Queratitis bacteriana y viral, úlceras por cuerpos extraños.

Complicaciones

Perforación de córnea e invasión de ojo; la endoftalmía puede sobrevenir por inoculación exógena como consecuencia de traumatismo accidental o quirúrgico, o por vía hematógena desde otros focos de infección. En inmunodeficientes es posible que haya diseminación a sistema nervioso central.

Tratamiento

No hay un fármaco altamente eficaz, se recomiendan antifúngicos oftálmicos cada hora por 48 a 72 horas, luego cada dos horas si hay mejoría y posteriormente cada cuatro horas. En infecciones por levaduras, se aplica nistatina local, 100 000 a 200 000 U; ésta tiene poca penetración, por lo que se aconseja combinarla con 5-fluorocitosina tópica y oral. La anfotericina B se usa localmente al 0.25%; se prepara una solución en agua destilada estéril con 1 a 1.5 mg/ml (anfotericina B, 100 mg y agua estéril, 100 ml); es irritante y causa dolor.

El medicamento más adecuado contra *Fusarium* y dematiáceos es la natamicina en suspensión oftálmica al 5% o la pimaricina si están disponibles. El fármaco se aplica cada hora, es poco tóxico pero su penetración es limitada y no siempre está disponible. Una alternativa es el miconazol local, útil también contra *P. boydii* y especies de *Paecilomyces*. En *Aspergillus* se usa clotrimazol al 1, que origina cierta toxicidad; el econazol también es eficaz contra este hongo y contra *Cladosporium* y *Fusarium*, pero es tóxico. El ketoconazol o fluconazol en preparados tópicos al 1 o 0.2% ha mostrado cierta eficacia; también se han utilizado bifonazol y oxiconazol. En casos resistentes, se recomienda sulfadiazina de plata en crema o solución al 1%. Algunos agregan por vía sistémica el ketoconazol, 200 a 400 mg/día, itraconazol, 100 a 200 mg/día o el fluconazol, 150 a 300 mg semanales o voriconazol 100 mg cada 12 h.

Es difícil encontrar disponibles muchos de los antimicóticos previamente señalados para uso ocular, por lo cual se aconseja usar metilcelulosa como vehículo (p. ej., una tableta de ketoconazol 200 mg, disuelta en 100 ml de metilcelulosa al 0.5%).

Luego de la inactivación del proceso, se suspenden los antimicóticos y puede practicarse un procedimiento quirúrgico: desbridamiento, criocirugía, queratotomía superficial o, en lámina, colgajos de recubrimiento conjuntival, queratoplastia penetrante, trasplante de córnea o, en casos graves, enucleación. En la queratoplastia se usa ciclosporina tópica al 0.5%.

Pronóstico

En general es malo por la poca penetración de los antimicóticos; cuando hay endoftalmitis puede ser necesaria la enucleación.

Bibliografía

Alvarado-Castillo B, Vásquez-Maya L, Tenorio G, Bonifaz A, Rodríguez-Reyes A. Queratitis micótica por *Aspergillus flavus* asociada a uso de lentes de contacto. Rev Med Hosp Gen Mex, 2007;70(1):36-42.

Bernal MD, Acharya NR, Lietman TM et al. Outbreak of *Fusarium* keratitis in soft contact lens wearers in San Francisco. Arch Ophthalmol, 2006;124:251-253.

Bonifaz A. Micología médica básica. México: Méndez-Cervantes, 2000:453-460.

Chang CW, Ho CK, Chen ZC, et al. Fungi genus and concentration in the air of onion fields and their opportunistic action related to mycotic keratitis. Arch Environ Health, 2002;57(4):349-354.

De Buen S, González-Almaraz G. Queratomicosis. Importancia del raspado corneal para su diagnóstico y tratamiento. Gac Méd Mex, 1977;113:239-244.

Deshpande SD, Koppikar GV. A study of mycotic keratitis in Mumbai. Indian J Pachol Microbiol, 1999;42(1):81-87.

Khor WB, Aung T, Saw SM, et al. An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore. JAMA, 2006;295:2867-73

Kumar S, Kant-Mishra N, Shukla PK. Sensitive and rapid polymerase chain reaction based diagnosis of mycotic keratitis through single stranded conformation polymorphism. Am J Ophthalmol, 2005;140:851-857.

Mino de Kaspar H, Zoulek G, Paredes ME, Alborno R, Medina D, Centurion de Morinigo M, Ortiz de Fresco M, Aguero E. Mycotic keratitis in Paraguay. Mycoses, 1991;34(5-6):251-254.

Mselle J. Fungal keratitis as an indicator of HIV infection in Africa. Trop Doct, 1999;29(3):34.

Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: Epidemiologic and microbiologic evaluation. Cornea, 1997;16(3):295-299.

Parentin F, Liberali T, Perissutti P. Polymicrobial keratomycosis in a three-year-old child. Ocular Immunol Inflam, 2006;14:129-131

11

Otomicosis

En 1884, Mayer hizo la primera descripción de otitis externa micótica en la literatura alemana. En 1889, Harz y Bezold, en "Micosis óticas humanas de Sichenmann", comunicaron el primer aislamiento de *Petriellidium boydii* en infecciones del oído. En 1985, Mugliston y O'Donoghue en Inglaterra estudiaron 1 061 pacientes y encontraron *C. albicans* en 58% y *A. niger* en 38%; en ese mismo año, en Suecia, Nielsen encontró *C. albicans* en 41% y *A. niger* en 35% de 297 casos.

En México, en el año 2000 Guzmán, Arenas, Abiega, Bross y colaboradores hallaron en 114 casos, especies de *Aspergillus* (73%) (*A. flavus* 45.8%, *A. niger* 27.2%) así como *Candida* (29 casos) (24.6%). En 2006 Araiza, Canseco y Bonifaz, en 97 casos demostraron *Aspergillus* en 64% (*A. flavus*, 26%; *A. niger*, 21%) y *Candida* 27%.

Sinonimia

Otitis micótica, infección micótica del oído, miringomicosis.

Definición

Micosis superficial del conducto auditivo externo que se caracteriza por inflamación, descamación, prurito y dolor; es de evolución subaguda o crónica y se acompaña de la presencia de masas blanquecinas o grisáceas e hipoacusia; ocasionada por mohos principalmente del género *Aspergillus*, como *A. niger* y *A. flavus*, o levaduras, como especies de *Candida*.

Datos epidemiológicos

Se desconoce su frecuencia real; en dermatología se observan casos esporádicos, pero en la literatura otorrinolaringológica se señala una incidencia de 9 a 54%. Las otitis externas abarcan 5 a 20% de las consultas otológicas y de éstas son atribuidas a hongos 15 a 20%. En México, se ha informado hasta en 36% de las otitis externas y constituye 1.14 de cada 100 consultas. La otomicosis afecta a individuos de cualquier edad, raza y sexo. Predomina en adultos jóvenes de 16 a 30 años de edad y mayores de 50, especialmente mujeres. No se transmite de una persona a otra. Es favorecida por la humedad y el calor, y quizá con la aplicación de sustancias tópicas y traumatismos locales. En México, en 65% se debe a cavidades de mastoidectomía de muro bajo. Predomina en climas tropicales y subtropicales y es más infrecuente en climas áridos o fríos. Hay algún predominio de *C. albicans* y *C. parapsilosis* en países desarrollados y fríos, y de mohos como *A. niger* en países subdesarrollados y cálidos.

Etiopatogenia

Se origina por uno o varios hongos contaminantes, los cuales viven como saprófitos en la naturaleza. Se han aislado 48 géneros y por lo menos 61 especies diferentes de hongos del conducto auditivo externo de personas sanas: 19 especies de *Aspergillus*, seis de *Candida*, tres de *Penicillium*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Polypaecilum*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Petriellidium* (*Sedosporium apiospermum*) *boydii*, *Acremonium* (*Cephalosporium*), *Fusarium*, *Natrassia mangiferae*, *Tritirachium oryzae*, *Geotrichum* y *Trichosporon beigelii*. Son más frecuentes *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *Candida albicans*, *C. parapsilopsis* y *C. tropicalis*.

Los hongos se desarrollan sobre una superficie epitelial previamente dañada como consecuencia de eccema por contacto o seborreico, infección bacteriana o mastoidectomía de muro bajo, o cualesquier procedimiento otológico; se reproducen en el estado saprofítico y generan colonias que se agrupan y forman masas o tapones de filamentos. Por estudios *in vitro*, se sabe que el cerumen promueve el crecimiento de hongos; por otra parte, el polvo casero contiene esporas de hongos que pueden actuar como un factor predisponente para el inicio de la enfermedad. El incremento en la frecuencia también parece deberse al uso excesivo de antibióticos ototópicos que modifican el equilibrio microbiano, ya que *Aspergillus* crece de manera óptima a pH de 6.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación. Se manifiesta como una afección generalmente unilateral del conducto auditivo externo (91 a 95%), que puede extenderse desde la membrana timpánica hasta el meato (fig. 11-1). Se caracteriza por inflamación, descamación y casi nunca otorrea. El hongo, las células epiteliales y el cerumen dan lugar a tapones membranosos. Hay prurito, ardor o sensación de quemadura y, en ocasiones, dolor. Suele haber sensación de cuerpo extraño e hipoacusia de mediana intensidad, transitoria e intermitente.

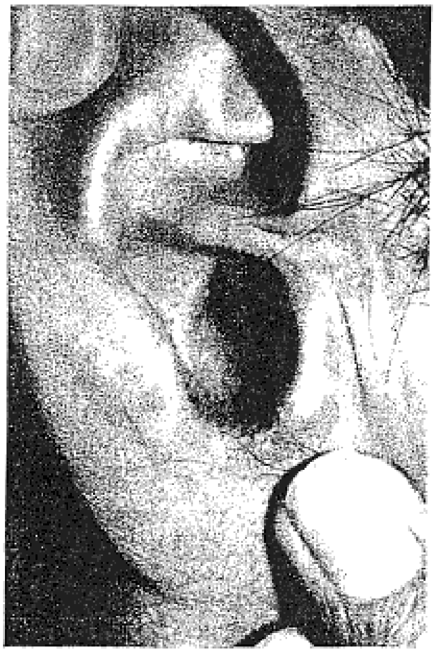


Fig. 11-1. Otomicosis por *Aspergillus*.

El estudio otoscópico muestra en la superficie del conducto auditivo externo placas o membranas blanquecinas con aspecto aterciopelado, de fieltro o pulverulento, con zonas puntiformes más oscuras de color gris, café (marrón), verde o negro. A veces hay tapones de aspecto algodonoso o de consistencia membranosa que recuerdan al papel secante o al queso Camembert. En etapas tardías, cuando hay miringitis granulosa, la membrana timpánica es de color rosado, con estrías y granulaciones (gotas de rocío); casi nunca se perfora. La evolución es crónica con periodos de agudización. Cuando se presenta otorrea, tal vez se trate de una infección mixta.

Clasificación

Se aceptan tres tipos: 1) cuando el hongo ocupa cavidades de mastoidectomía de muro bajo; 2) si es un agente patógeno superficial, y 3) cuando es un microorganismo patógeno profundo o invasor.

Estudio micológico

El examen directo con agua destilada, hidróxido de potasio, yodopovidona (Lugol) o negro de clorazol, de las escamas, costras y exudado muestra los elementos fúngicos en abundancia; casi siempre hay filamentos gruesos de 1 a 4 micras de diámetro con vesículas y formas de reproducción, como cabezas aspergilares y sus esporas. A veces se observan levaduras, las cuales se pueden tipificar con CHROMagar-Candida. Es posible utilizar blanco de calcoflúor y microscopio de fluorescencia.

El cultivo se efectúa a la temperatura ambiente, en medio glucosado de Sabouraud simple o con antibacterianos, pero sin Actidione, pues inhibe el crecimiento de casi la totalidad de los agentes causales (fig. 11-2) (cap. 23). También deben realizarse frotis y cultivo para bacterias.

Datos histopatológicos

La biopsia no es indispensable. Se encuentra hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis moderada y, en dermis superficial, infiltrados inflamatorios moderados. Se pueden observar

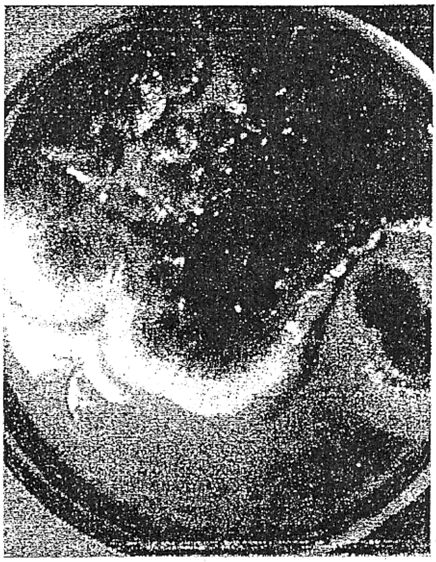


Fig. 11-2. *Aspergillus flavus.*

los filamentos micóticos gruesos, que se visualizan mejor con PAS (ácido peryódico de Schiff) o tinción de Gomori-Grocott.

Datos de laboratorio

No se practican estudios inmunológicos ni serológicos, pero se ensaya una técnica de inmunofluorescencia para llegar a un diagnóstico rápido.

Diagnóstico diferencial

Otitis bacteriana, dermatitis seborreica, impétigo, dermatitis por contacto, furunculosis, miringitis tuberculosa. En ocasiones una tiña de cabeza, cara o pabellón auricular puede extenderse hacia el conducto auditivo externo y simular otomicosis (fig. 6-9, cap. 6).

Complicaciones

Infección bacteriana previa o agregada, más frecuentemente por *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. No son tan frecuentes la otitis media y la mastoiditis. Es excepcional la sordera y la diseminación al sistema nervioso central.

Tratamiento

Se recomienda higiene razonable y secado adecuado; eliminación del exudado y los tapones. Es conveniente el aseo con un antiséptico débil en solución, como agua de Alibour, ácido acético al 2%, solución de Burow al 2%, alcohol de 70° y ha dado magníficos resultados el mercurocromo (timerosal al 1%).

Si hay infección bacteriana, se usan soluciones de timol al 1% de antibacterianos tópicos. En candidosis (candidiasis), da excelentes resultados el ungüento, la suspensión o el gel con nistatina, a razón de 100 000 U/ml, dos aplicaciones al día.

Se han utilizado numerosas sustancias tópicas, entre las que se señalan: yodoclorhidroxiquinina (Vioformo), polimixina B, neomicina, cresilato, hidrocortisona, tolnaftato al 1%, natamicina al 5%, anfotericina B, miconazol, clotrimazol al 1%, bifonazol al 1%, ketoconazol o cualquiera de los imidazoles tópicos al 1 o 2%, dos veces al día. La solución de anfotericina B se prepara a razón de 1 mg/1 ml (anfotericina B, 100 mg y agua estéril 100 ml).

No está bien probada la utilidad de los antimicóticos sistémicos, aunque se ha usado itraconazol y fluconazol con cierto éxito en algunos casos.

Pronóstico

Es benigno, la enfermedad es crónica y las recurrencias frecuentes.

Prevención

Higiene y secado adecuado, especialmente en nadadores.

Bibliografía

Araiza J, Canseco P, Bonifaz A. Otomycosis: Clinical and mycological study of 97 cases. Rev Laryngol Otol Rhinol, 2006;127(4):251-4

Chander J, Maini S, Handa A. Otomycosis-a clinico-mycological study. Mycopathologia, 1996;135(1):9-12.

García-Martos P, García-Agudo P, Domínguez I et al. Otomicosis: aspectos clínicos y microbiológicos. Rev Diagn Biol, 2001;50(1):1-10.

Guzmán-Urrutia R, Arenas R, Ahiega CD et al. Otomicosis. Estudio micológico y datos epidemiológicos en 114 casos. Dermatología Rev Mex, 2000;44(4):161-166.

Ho T, Vrabec JT, Yoo D et al. Otomycosis: Clinical features and treatment implications. Otolaryn-Head Neck Surg, 2006;135:787-791.

Hueso-Gutiérrez P, Jiménez-Álvarez S, Gil-Carcedo E et al. Diagnóstico de presunción: otomicosis. Estudio de 451 pacientes. Acta Otorrinolaringol Esp, 2006;56:181-186.

Jackman A, Ward R, April M et al. Topical antibiotic induced otomycosis. Int J Ped Otorh, 2005;69:857-860.

Mugliston T, O'Donoghue. Otomycosis-a continuing problem. J Laryngol Otol, 1985;99:327-333.

Tisner J, Millan J, Rivas P et al. Otomycosis and topical application of thimerosal: Study of 152 cases. Acta Otorrinolaringol Esp, 1995;46(2):85-89.

Sección III

Micosis subcutáneas

12

Micetoma

Fue descrito en el Atharva Veda en India hace siglos. Seguramente la primera observación científica corresponde a Kaempfer, un médico y viajero alemán que en 1694 hizo una descripción de esta enfermedad observada en Malabar, India, como parte de su tesis doctoral en Holanda. En 1842, John McGill, un cirujano inglés observó estos padecimientos en Madrás, en la región de Madura en India. En 1846, Godfrey, un cirujano también de Madrás hizo la primera caracterización en la literatura médica y la publicó en *The Lancet* con el título "Diseases of the foot not hitherato described" y la denominó "*morbus tuberculosis pedis*". En 1846, Colebrook le llamó pie de Madura. En 1860, Minas describió lesiones en la mano y, en 1855, Ballingali, en los huesos. En 1860, Vandyke Carter acuñó el término micetoma, constató la presencia de granos negros, y los señaló como partículas fúngicas; en 1874, publicó sus observaciones en una monografía, "On mycetoma or the fungus disease of India". En 1893, Bocarro propuso el mecanismo de inoculación traumática.

En 1894, Boyce y Surveyor observaron que los actinomicetos también eran causa de la infección y, en ese mismo año, Vincent aisló *Streptothrix* (*Actinomadura*) *madurae* en un caso argelino. En 1906, Laveran observó *Micrococcus pelletieri* (*A. pelletieri*) en Senegal. En ese mismo año, Brumpt señaló que varios hongos podían originar la misma enfermedad y describió *Indiella somaliensis* (*S. somaliensis*) y cultivó *M. mycetomi* (*-atis*); en 1928, Langeron también aplicó el término a casos producidos por *Actinomyces* y *Nocardia*. En 1909, Tarozzi y, en 1911, Radeli describieron casos producidos por hongos de granos blancos (*Monosporium apiospermum*). La separación en eumicetomas y actinomicetomas fue sugerida primero por Pinoy en 1913, luego por Chalmers y Archivald en 1916 y, más recientemente, por Lavalle en 1961.

En 1874, McQuestin señaló la existencia de micetomas en América, en Sonora, México, y en 1911, Cícero estudió por vez primera casos de micetomas en México y los comunicó un año más tarde. En 1945, González-Ochoa demostró que *Actinomyces mexicanus* y *Nocardia brasiliensis* son la misma especie (fig. 1-11, cap. 1).

En 1947, Latapí, al tratar con sulfonas a una paciente que padecía lepra lepromatosa nodular y micetoma observó la notable mejoría de ambas enfermedades, por lo que propuso su empleo en actinomicetomas (fig. 1-9, cap. 1).

En 2007, Bonifaz, Ibarra, Saúl y colaboradores, en el Hospital General de México, comunicaron 15 casos en niños menores de 15 años de edad de una población de 334 casos estudiados en 25 años.

Sinonimia

Pie de madura, maduromicosis.

Definición

Síndrome anatomoclínico de tipo inflamatorio crónico, que depende de inoculación traumática exógena de hongos o actinomicetos aerobios y se denomina eumicetoma o actinomicetoma. Afecta piel, tejido celular, a menudo huesos y, en ocasiones, vísceras. La localización más frecuente es el pie y se caracteriza por aumento de volumen, deformación del área y fístulas que drenan exudado seroso o purulento donde se encuentra el parásito formando "granos", que manifiestan la formación *in vivo* de colonias.

El término micetoma se ha utilizado de manera impropia para designar las bolas fúngicas o aspergilomas, así como los seudomicetomas producidos por dermatófitos.

Datos epidemiológicos

Micetoma hay en todo el mundo. Su distribución depende de condiciones geográficas y ecológicas; se encuentra sobre todo en una banda transversal que sigue el Trópico de Cáncer entre los grados 14 y 33 de latitud norte, principalmente en Asia y África (fig. 12-1). En 1963, se obtuvieron datos de la distribución geográfica mundial de 854 casos; fueron actinomicetomas en 60% y eumicetomas en 40%. Se encontró la siguiente frecuencia: *N. brasiliensis*, 32%; *Madurella mycetomatis*, 19%; *Actinomadura pelletieri*, 9%; *A. madurae*, 8%; *Streptomyces somaliensis*, 7%; *Leptosphaeria senegalensis*, 5%, y *Monosporium apiospermum*, 3%. La distribución de las especies causales varía según el clima, el relieve del suelo, la precipitación pluvial y otros factores ecológicos. México es el país de América con mayor número de casos; la última casuística nacional recopiló 2 631 casos.

Los eumicetomas predominan en África y Asia, especialmente en India, mientras que los actinomicetomas son más comunes en Latinoamérica; sin embargo, la prevalencia en el mundo y en la parte austral de Sudamérica es la misma. En México, los eumicetos constituyen menos de 2% de los micetomas.

Predominan en el sexo masculino, en proporción de 4:1; se presentan en más de 60% de campesinos que andan descalzos o usan sandalias (huaraches), quienes están más expuestos a los agentes de micetoma y a los traumatismos (figs. 12-2 y 12-3). La edad promedio de pre-

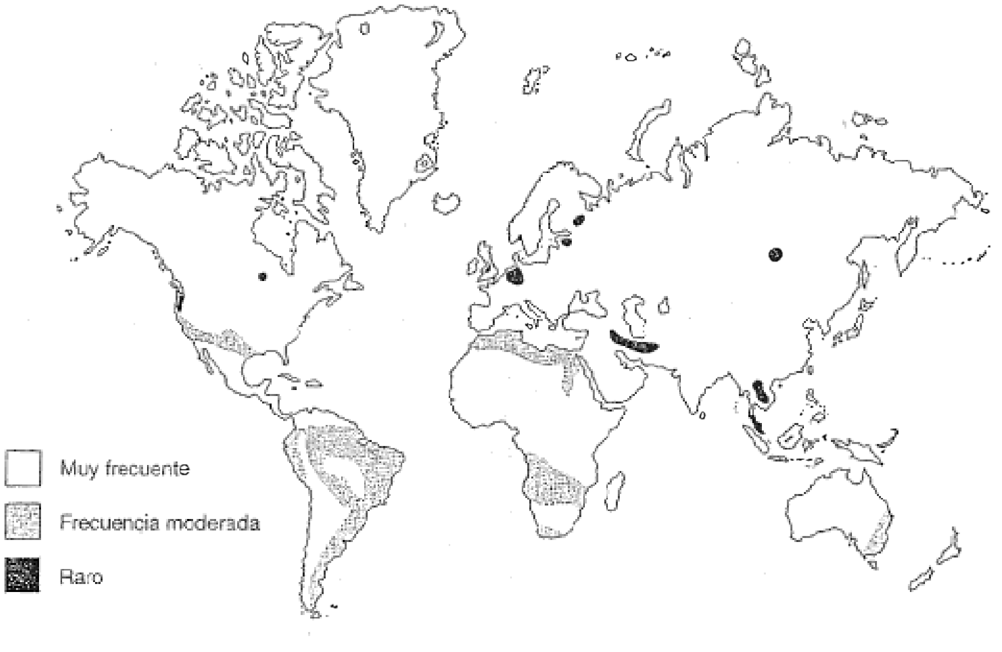


Fig. 12-1. Distribución mundial del micetoma.

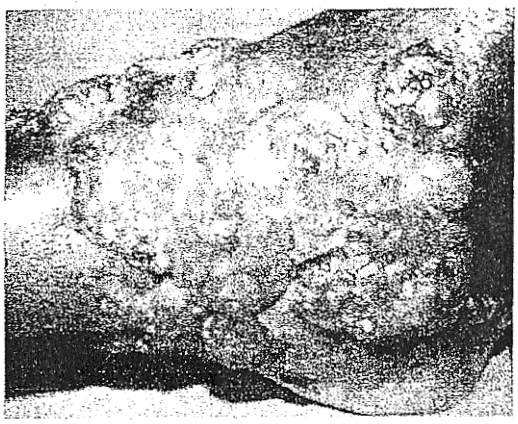


Fig. 12-2. Micetoma por *Nocardia*, afección del pie.

sentación es entre los 16 y los 30 a 45 años; se puede observar desde los seis años de edad y antes de los 15; ambos sexos parecen tener igual predisposición o hay una relación de 3:1 con predominio en varones, y 11.5% de los afectados lo adquiere a esta edad. El tiempo de evolución quizá sea muy variable; se han visto casos de menos de dos meses y hasta de 54 años, pero casi siempre es de dos a tres años. En general, las mujeres consultan menos antes de los cuatro años; no se sabe si esto se debe a la evolución más lenta o a que toleran más el micetoma.

Se considera que el estado nutricional, la higiene y la salud general influyen en la incidencia, pero parece que depende más de exposición al suelo y de los hábitos, por lo que puede considerarse como enfermedad ocupacional; por ejemplo, en acarreadores de caña de azúcar se observa en la espalda. En México, la localización en el tronco es de alrededor de 25%; en ocasiones, se ha originado en el sitio de algún traumatismo sufrido en campos deportivos.

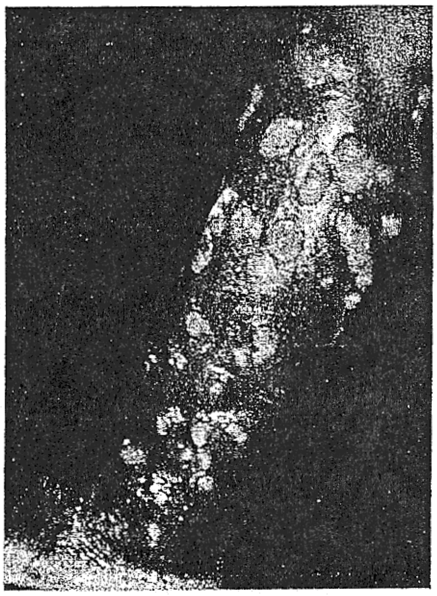


Fig. 12-3. Micetoma de pierna, seudonódulos característicos.

Las áreas endémicas son relativamente áridas con estaciones lluviosas cortas y temperatura constante, los hongos predominan en climas templados. En Asia y África, es preponderante en regiones intertropicales con clima subtropical de altura o tropical senegalés, con precipitación pluvial de 150 a 1 000 mm. El lugar de mayor prevalencia en el mundo es Sudán; allí se calculan entre 300 y 400 casos al año. También es altamente endémico en India y Senegal para los hongos y en México, Centroamérica y Sudamérica para los actinomicetos. Hay situaciones ambientales paralelas entre India, África y México, como estación de lluvias de junio a octubre, estación seca y fría de octubre a marzo, así como caliente y seca de marzo a junio. En Europa y Estados Unidos, los casos son esporádicos. En América se ha estudiado más en Brasil, Venezuela y México; en este último predomina en el centro, el norte y el noroeste de la República; el estado donde se han diagnosticado más enfermos es Morelos, le siguen en importancia Jalisco, Nuevo León, Guerrero, Veracruz, San Luis Potosí, Guanajuato y Michoacán.

En México, los actinomicetos se observan en 98%, *Nocardia* causa 86% de los micetomas, de los cuales 71% depende de *N. brasiliensis*. Guatemala tiene una frecuencia semejante. En África, el porcentaje es menor de 5%. Este microorganismo predomina en clima tropical húmedo con precipitación pluvial de 600 a 2 000 milímetros.

En México, *Actinomadura madurae* se observa en 10%; la frecuencia es semejante en África del este y el oeste; es más alta en Venezuela. En México se distribuye en dos focos: centro-occidental y centro-meridional; predomina en el sur de Guanajuato (51%), norte de Michoacán, parte de Jalisco y Querétaro, sur de Puebla, norte de Oaxaca, y Guerrero. Este microorganismo es preponderante en mujeres; se observa en alturas de entre 1 500 y 2 000 m sobre el nivel del mar, en zonas más bien secas.

Streptomyces somaliensis predomina en África, en especial Somalia, Sudán, Etiopía, Nigeria, y Senegal, en países del Medio Oriente, y en América se han informado 30 casos. Se presenta en regiones con precipitación pluvial de 50 a 250 mm; en Venezuela se ve en 13%, en México es infrecuente y predomina en varones.

Actinomadura pelletieri es frecuente en África occidental; tiene predilección por las zonas de 500 a 800 mm de precipitación pluvial, es decir, por clima sudanés y precipitación pluvial tropical; en México, se ha observado en Nuevo León y Oaxaca.

Se han reconocido 31 especies de hongos como agentes causales. El más frecuente de granos negros es *Madurella mycetomatis*, sobre todo en regiones semiáridas; *M. grisea* en regiones tropicales (50% de los casos a escala mundial proviene de Sudamérica) y *Pyrenochaeta romeroi*, se observa en áreas lluviosas intensas; de granos blancos: *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium* [*Monosporium*] *apiospermum*), especies de *Acremonium* y de *Fusarium*. Se han observado excepcionalmente en un mismo paciente dos micetomas por diferentes agentes causales o un micetoma por dos agentes causales, ya sean hongos o actinomicetos.

Etiopatogenia

Se consideran 27 especies de hongos verdaderos y ocho de actinomicetos que se clasifican como se muestra en el cuadro 12-1.

El género *Nocardia* tiene 11 especies válidas, la más habitual es *N. brasiliensis*, y son infrecuentes *N. asteroides* y *N. otitidis caviarum*; *N. transvalensis* es una especie rara, resistente a los antibióticos y que se presenta en inmunodeficientes, pero habitualmente se relaciona con nocardiosis (cap. 25). El género *Actinomadura* tiene un peptidoglucano que contiene ácido mesodiaminopimélico y ácido murámico *N*-acetilado. La composición de G-C del ácido desoxirribonucleico (DNA) es de 66 a 72 mol% y la especie tipo es *A. madurae*. Se ha propuesto el nombre de *A. latina* para *A. pelletieri*. La especie *Actinomadura dassonvillei* fue transferida a *Nocardiopsis dassonvillei*.

Los microorganismos causales viven como saprófitos en la naturaleza, en el suelo o en los vegetales, como acacias (familia Mimosaceae); *L. senegalensis* ha sido aislada del medio ambiente. Se introducen a la piel de seres humanos por medio de algún traumatismo, habitualmente una espina vegetal, pero pueden hacerlo mediante astillas de madera, piedras, instrumentos metálicos, picaduras de insectos, o mordeduras de animales, con contaminación por tierra. Después de la penetración, se observa crecimiento lento del microorganismo, con respuesta inmunitaria ineficaz y acumulación de neutrófilos.

Hay evidencia que los hongos en micetoma pueden desarrollar cambios adaptativos *in vivo*, como duplicación de la pared celular, crecimiento y proliferación del citosqueleto de carbohidratos y desarrollo de exotoxinas, que tal vez puedan afectar la habilidad de la respuesta inflamatoria del huésped para destruir el microorganismo; en la periferia del grano, hay depósitos de inmunoglobulinas. En *S. somaliensis,* se ha demostrado la producción de proteasa extracelular, que afecta la habilidad de macrófagos para matar bacterias *in vivo*; así como la presencia de las formas cocoides o filamentosas en una pared gruesa (formas L) que pueden influir en persistencia y latencia.

En general, hay alta resistencia a la infección, no ocurren alteraciones linfocitarias y sólo un informe considera la diabetes como enfermedad predisponente. Después de días, semanas o meses de incubación, los microorganismos emiten filamentos en los tejidos y se apelotonan en colonias más o menos compactas llamadas "granos", que son eliminados en un exudado mucoide o purulento a través de fístulas. En los tejidos alrededor del grano, aparece reacción tisular formada principalmente por polimorfonucleares, fibrosis y neoformación vascular. Es probable que desempeñen un papel los vasos, pues las lesiones están muy vascularizadas, y se han demostrado algunas anormalidades en arterias y arteriolas, como hipertrofia de la muscular media, fibrosis de la íntima y menos arteritis o cambios isquémicos; en algunos casos, se ha cuestionado la presencia de vasculitis leucocitoclástica. En granos de actinomicetomas, se ha demostrado un cemento de unión, que en *A. madurae* constituye un polisacárido ácido sulfatado y uno neutro en *N. brasiliensis* y en *Madurella*, no hay cemento sólo quitina.

La lesión se extiende por contigüidad; las alteraciones óseas dependen de la osteofilia de la reacción entre huésped y parásito. En la última

Cuadro 12-1. Clasificación de agentes de micetoma

- Actinomicetomas
  - De granos blancos amarillentos
    - *Nocardia brasiliensis* (Lindenberg [Castellani y Chalmers, 1914])
    - *N. asteroides* (Eppinger [Blanchard, 1896])
    - *N. caviae* (*N. otitidis cavarum* [Snijders, 1924])
    - *N. transvalensis* (Pijper y Pullinger, 1927)
    - *Nocardiopsis dassonvillei* (Brocq-Rousseu [Meyer, 1976])
    - *Streptomyces somaliensis* (Brumpt I Waksman y Henrici, 1948])
    - *Actinomadura madurae* (Vincent [Lechevalier, 1970])
  - De granos rojos
    - *A. pelletieri* (Laveran [Lechevalier, 1970])
- Eumicetomas
  - De granos blancos
    - *Pseudallescheria boydii* (Negroni y Fischer [McGinnis Padhye y Ajello, 1982]) (*Scedosporium* [*Monosporium*] *apiospermum*)
    - *Neotestudina* (*Zopfia*) *rosatii* (Segretain y Destombes, 1961)
    - *Acremonium* (*Cephalosporium*) *falciforme* (Carrión [Gams, 1971])
    - *A. kiliense* (Grütz, 1925)
    - *A. recifei* (Arta, Lao y Lobo [Gams 1971])
    - *Fusarium moniliforme*
    - *F. solani*
    - *Aspergillus nidulans*
    - *Corynespora cassicola*
    - *Cylindrocarpon cyanescens*
    - *Chaetosphaeronema larense*
    - *Hyalopus*
  - De granos negros
    - *Madurella mycetomatis* (Laveran [Brumpt 1905])
    - *M. grisea* (Mackinnon, Ferrada y Montemayer, 1949)
    - *Pyrenochaeta romeroi* (Borelli, 1959)
    - *P. mackinnonii*
    - *Pseudochaetosphaeonema larense*
    - *Exophiala jeanselmei* (Langeron [McGinnis y Padhye, 1977])
    - *Curvularia lunata*
    - *C. geniculata* (*Conchiobolus geniculatus*) (Tracy y Earl [Boedijin, 1933])
    - *Leptosphaeria senegalensis* (Segretain, Baylet, Darasse y Camain, 1959)
    - *L. tompkinsii*
    - *Glenospora clapieri*
    - *Plenodomus avramii*
    - *Phialophora verrucosa*
    - *Arthrographis kalrae*
    - *Cladosporium carrioni*

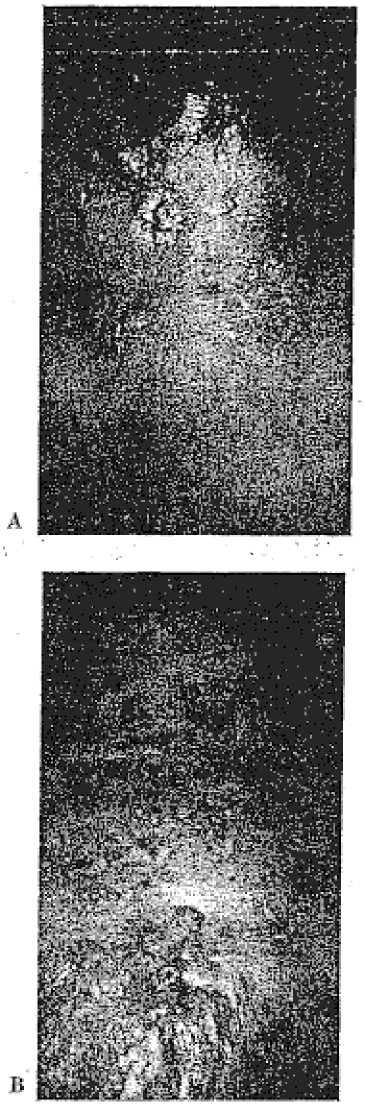


Fig. 12-6. Micetoma por *Nocardia*, mediodorsal.

directa con el de inoculación, por eso en México el tronco se afecta en 20%.

El síndrome se caracteriza por aumento de volumen, deformación de la región y muchos orificios fistulosos, sitios de salida de exudado filante o seropurulento donde se encuentran los llamados "granos" (fig. 12-7). En muchas ocasiones se advierte un rodete mamelonado y carnoso en el orificio de la fístula, que antiguamente se confundía con nódulos (fig. 12-3); el orificio también puede encontrarse en el fondo de una depresión; a veces hay ulceraciones y costras melicéricas. Aparecen cicatrices más o menos retráctiles, fibrosas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas (fig. 12-4).

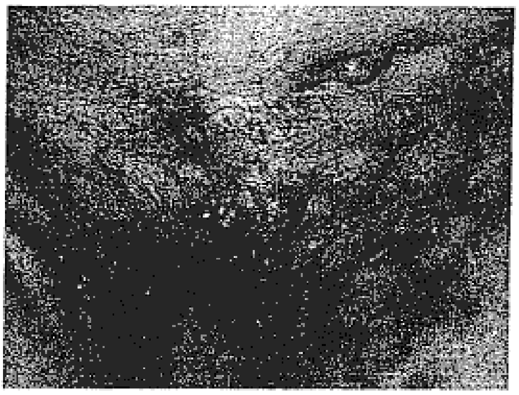


Fig. 12-7. Micetoma inguinal por *Nocardia*.

La evolución es lenta pero progresiva, sin regresión espontánea. Se extiende tanto en la superficie como en planos profundos, tejido subcutáneo, músculos y huesos, los cuales quedan afectados según el microorganismo causal. Invade e incluso destruye huesos pequeños como los del pie (fig. 12-8) y las vértebras, en tanto que los grandes, como tibia y fémur, resisten más pero hay excepciones.

Los micetomas mediodorsales después de afectar las vértebras llegan a la médula espinal y causan paraplejía (fig. 12-6); los laterodorsales (fig. 12-9) invaden pleura y pulmón y llegan a salir por la pared anterior del tórax (fig. 12-10).

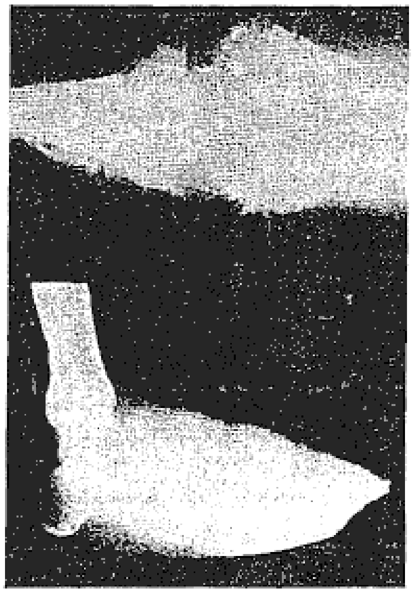


Fig. 12-8. Osteólisis y geodos en rodilla y pie.

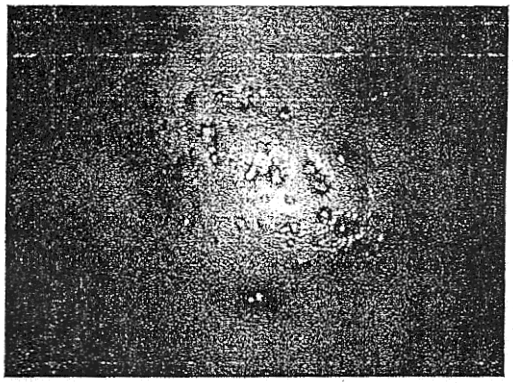


Fig. 12-9. Micetoma laterodorsal por *Nocardia*.

Puede haber incapacidad funcional por fibrosis de tejidos blandos, aumento de volumen, o dolor, pero depende sobre todo de la localización y es mayor cuando afecta una articulación; por ejemplo, los micetomas que atacan la rodilla causan flexión permanente, anquilosis minusvalidante y claudicación.

Los síntomas subjetivos no tienen importancia, por lo cual el enfermo acude en etapas tardías, con las lesiones bien desarrolladas. Los micetomas cefálicos se pueden acompañar de cefalea y crisis convulsivas.

La afección actinomicética, que es más frecuente en México, a menudo presenta infección bacteriana agregada; ello origina dolor y signos, como pérdida de peso, anemia, febrícula y quizás amiloidosis visceral. Los casos extremos pueden llevar a la muerte. Hay variedades clínicas según la especie causal. En todas las fases de desarrollo, los eumicetomas están más circunscritos. Por el contrario, los actinomicetomas son muy inflamatorios.

Los micetomas pueden considerarse atípicos por su ubicación, número, tamaño, forma y otros aspectos. Por ejemplo, un micetoma en la cara es excepcional (fig. 12-11), lo mismo que se encuentre más de uno o hasta tres; en ocasiones, el segundo depende de "metástasis", por ejemplo del pie a la región inguinal, o de inoculaciones múltiples (fig. 12-12). Se han descrito formas sin fístulas y presentaciones intraóseas, o sólo periósticas.

Hoy se observan con relativa frecuencia casos pequeños o minimicetomas (figs. 12-13 y 12-14); son únicos o múltiples, de formas variadas, sin aumento de volumen, con una o dos fístulas, casi nunca localizados a extremidades inferiores. Afectan a niños, adolescentes o adultos jóvenes; se originan por *N. brasiliensis*; no afectan estructuras profundas ni huesos

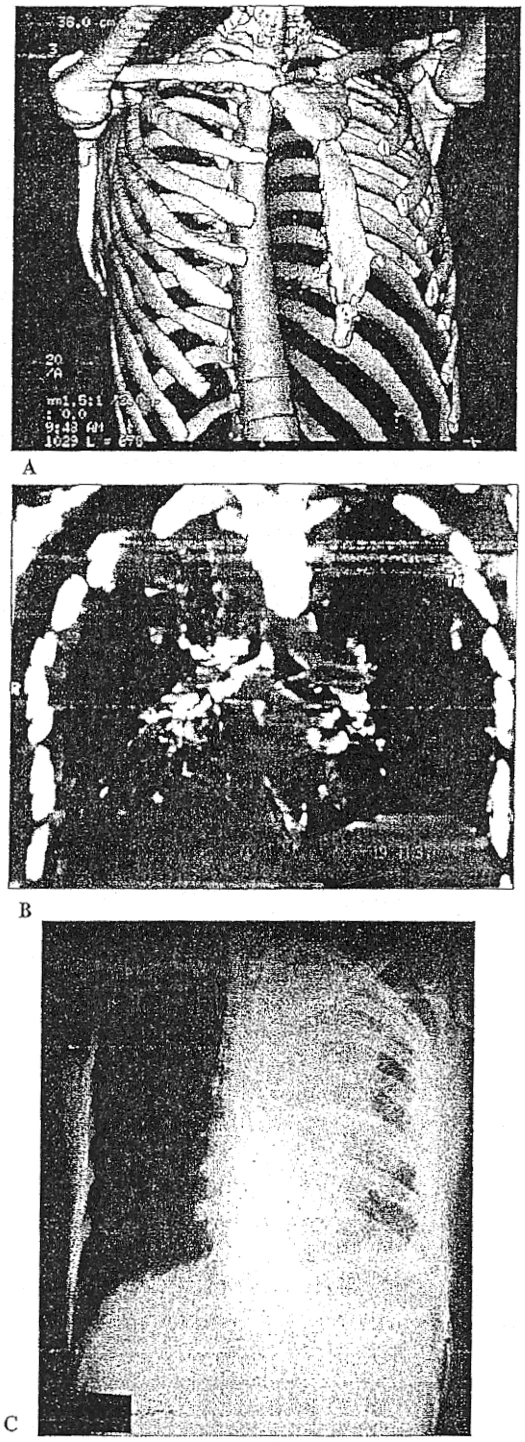


Fig. 12-10. Micetoma con afección pulmonar (*A*), bronquial (*B*) y pleural (*C*) (radiografía y TAC helicoidal).

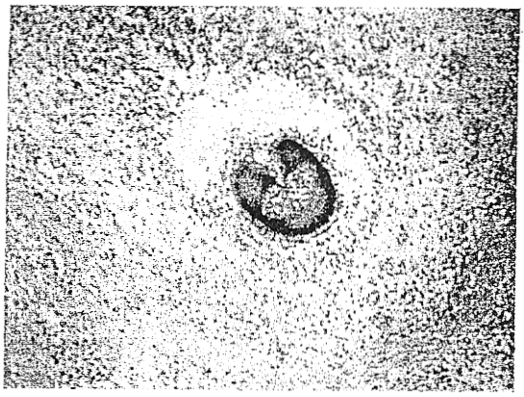


Fig. 12-11. *A. pelletieri*, histopatología(HE10×).

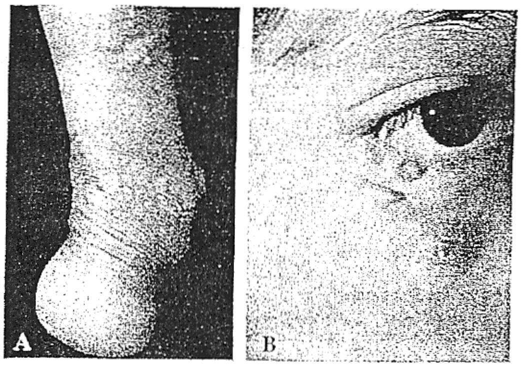


Fig. 12-13. Micetoma en niños. *A*, común; *B*, minicetoma palpebral.

y responden bien al tratamiento con sulfonas o sulfonamidas. Hay controversia respecto de si es una forma clínica aparte o una fase temprana; en estos casos, se sugiere la posibilidad de mejor estado inmunitario del huésped y diferente virulencia de las cepas.

En el cuadro 12-2, se listan datos representativos de algunos tipos de micetomas (figs. 12-15 a 12-17). El micetoma por *A. madurae* se localiza sobre todo en la planta del pie y los bordes (fig. 12-14): las localizaciones extrapodales son muy raras. Desde el punto de vista morfológico son más voluminosos, abellonados, de consistencia dura, con pocas fístulas, y pueden semejar procesos tumorales. Presentan un aspecto poco inflamatorio, con orificios fistulosos pequeños.

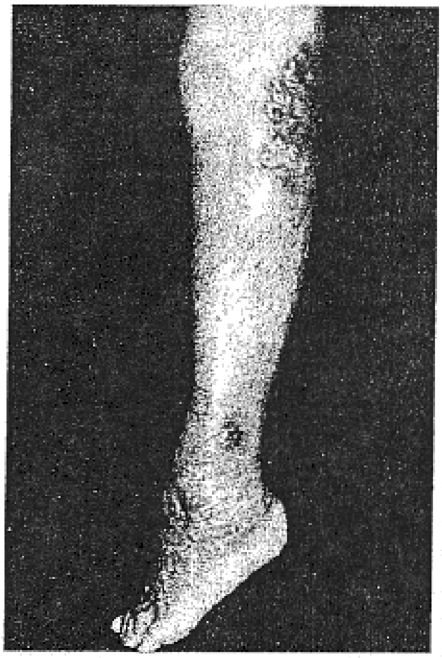


Fig. 12-12. Micetoma podal, "metástasis" en hueco poplíteo.

Estudio micológico

En el examen directo, los granos eumicéticos y de *A. madurae* se observan a simple vista; los otros se colocan en yodopovidona (Lugol) o solución fisiológica, y se observan al microscopio sin modificaciones en el color, la forma, el tamaño ni la consistencia (cuadro 12-3). En general, basta el examen en fresco para diagnosticar *Nocardia*, *A. pelletieri*, *A. madurae* y *S. somaliensis* (figs. 12-11, 12-18 a 12-23) pero es más difícil hacerlo en los eumicetomas (figs. 12-24 a 12-28). Se pueden confundir, sin embargo, con cúmulos de neutrófilos, o cuerpos extraños. Tal vez sea conveniente realizar un frotis y

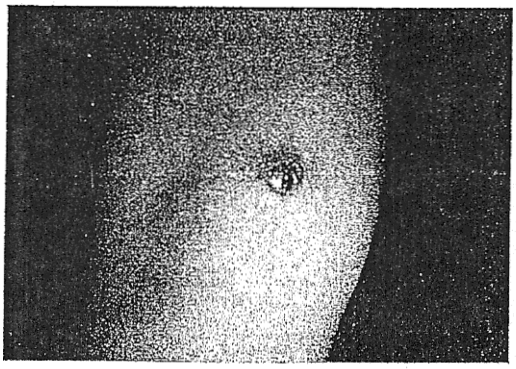


Fig. 12-14. Micetoma en pliegue de codo.

Cuadro 12-2. Datos característicos de algunos micetomas

Agente causal	*Edad*	*Sexo*	*Inflamación*	*Orificios fistulosos*	*Consistencia*	*Osteofilia*
Actinomicetomas						
N. brasiliensis	Adultos	M	Intensa	Abundantes, grandes, mamelones	Firme con infiltración periférica	Intensa, geodos
A. pelletieri	Adultos	M	Intensa	Abundantes	Firme	Intensa, microgeodos
A. madurae	Adultos	F	Leve	Pequeños	Dura	Intensa, macrogeodos
S. somaliensis	Adultos	M	Leve	Escasos	Dura	Leve
Minimicetomas						
N. brasiliensis	Jóvenes, niños	M/F	Leve	Escasos, "nódulos"	Poca infiltración	No hay
Eumicetomas						
M. mycetomatis	Adultos	M	Leve	Escasos, "quísticos"	Dura	Macrogeodos

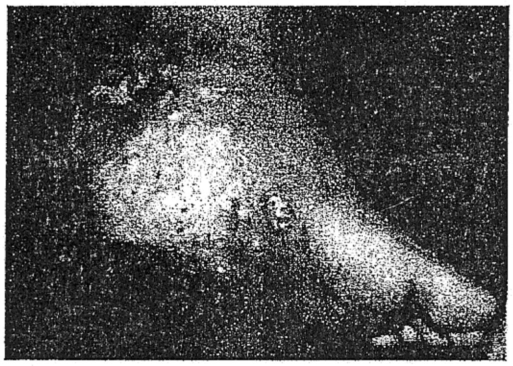


Fig. 12-15. Micetoma por *A. madurae*, predomina en la región plantar.

colorear con tinción de Gram, de Fite-Faraco o de Kinyoun.

El cultivo se efectúa en gelosa glucosada de Sabouraud a temperatura ambiente; las colonias crecen en días o semanas. Se pueden utilizar agar sangre, agar infusión cerebro-corazón y Sabouraud con extracto de levadura, Czapek-dox y Lactrimel; si se sospecha actinomiceto, no se deben utilizar medios con antibacterianos, y si se sospechan hongos verdaderos, no ha de usarse cicloheximida; si en hongos hay fallas en la esporulación, se pueden intentar otros medios de cultivo.

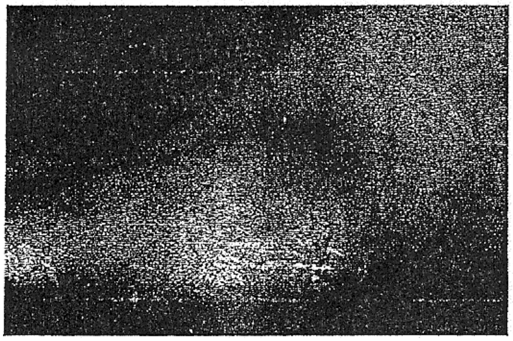


Fig. 12-16. Micetoma por *S. somaliensis*.

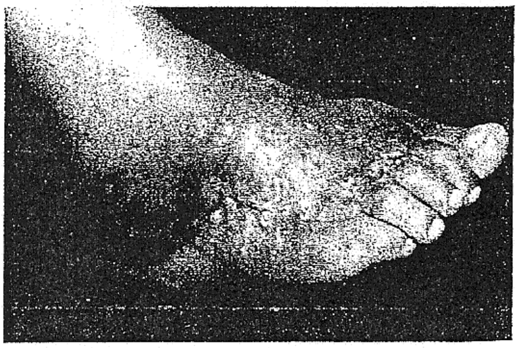


Fig. 12-17. Micetoma eumicético de granos blancos.

Cuadro 12-3. Características de los granos de micetoma

Categoría	*Color*	*Especie*	*Tamaño*	*Clavas*	*Forma*	*Consistencia*	*Biopsia HE**
ACTINOMICÉTICOS	BLANCO AMARILLENTO	*N. brasiliensis*	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo
		N. asteroides	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo
		N. caviae	20 a 200 micras	±	Reniforme	Blanda	Pequeño, ambófilo
		S. somaliensis	± 2 mm	–	Ovoide, redondeada	Dura	Pálido, estrías centrales
		A. madurae	1 a 20 mm	+	Cartográfica	Blanda	Hemateífilo (violeta)
	ROJO	*A. pelletieri*	200 a 500 micras	Festón	Redondeada	Firme	Rojo, "esfera rota"
EUMICÉTICOS	BLANCO	*Pseudallescheria boydii*	500 micras a 2 mm	–	Ovalada	Blanda	Rosado
		Scedosporium (Monosporium) apiospermum	500 micras a 2 mm	–	Fragmentada	Blanda	Periferia rosada Filamentos, vesículas
		Neotestudina rosatii	500 micras a 1 mm	–	Lobulada	Dureza periférica	Rosado Filamentos, vesículas
	NEGRO	Especie de *Acremonium*	500 micras a 1.5 mm	–	Redondeada	Blanda	Rosado, vesículas
		Especie de *Fusarium*	200 micras a 1 mm	–	Redondeada	Blanda	Rosado
		A. nidulans	200 micras a 1 mm	–	Lobulada	Blanda	Pálido
		Madurella mycetomatis	1 a 5 mm	–	Irregular, abierta	Firme	Compacto o vesicular
		M. grisea	± 1 mm	–	Redondeada	Firme	Marrón con células poligonales
		Pirenochaeta romeroi	± 1 mm	–	Redondeada	Blanda	Compacto
		L. senegalensis	0.5 a 2 mm	–	Redondeada	Dura	Negro
		E. jeanselmei	0.2 a 0.3 mm	–	En arco	Blanda	Periferia densa

*Hematoxilina y eosina.

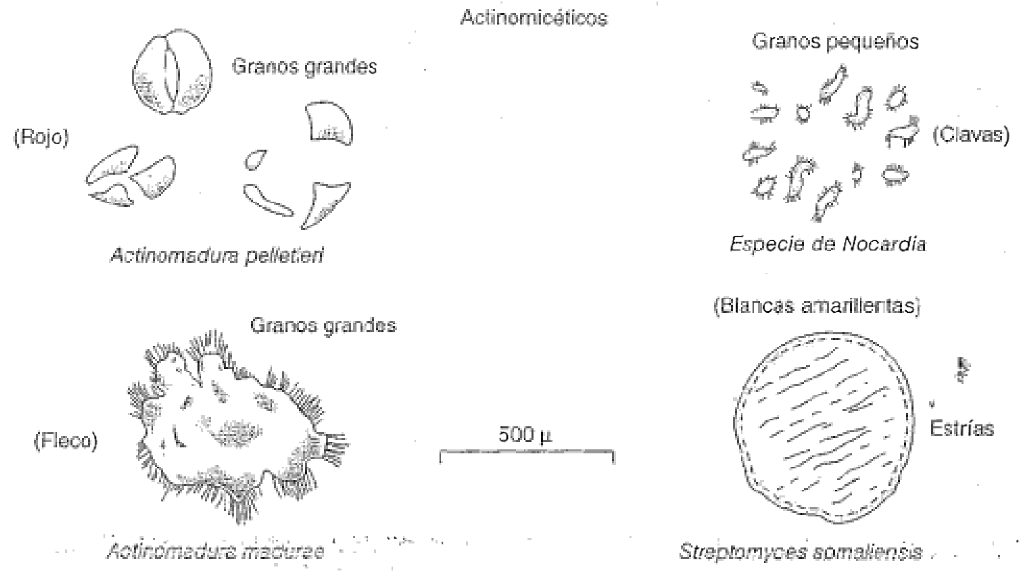

Actinomicéticos
Granos grandes
(Rojo)
Actinomadura pelletieri
Granos pequeños
(Clavas)
Especie de Nocardia
(Blancas amarillentas)
Granos grandes
(Fleco)
500 µ
Estrías
Actinomadura madurae
Streptomyces somaliensis

Fig. 12-18. Características de los granos de actinomicetoma. (Modificada de: Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris: Maloinc, 1979.)

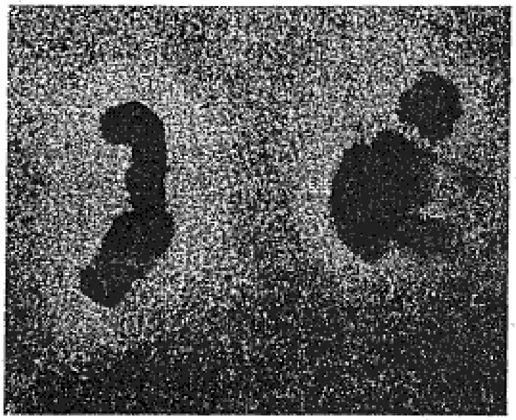


Fig. 12-19. Grano de *Nocardia*, examen directo.

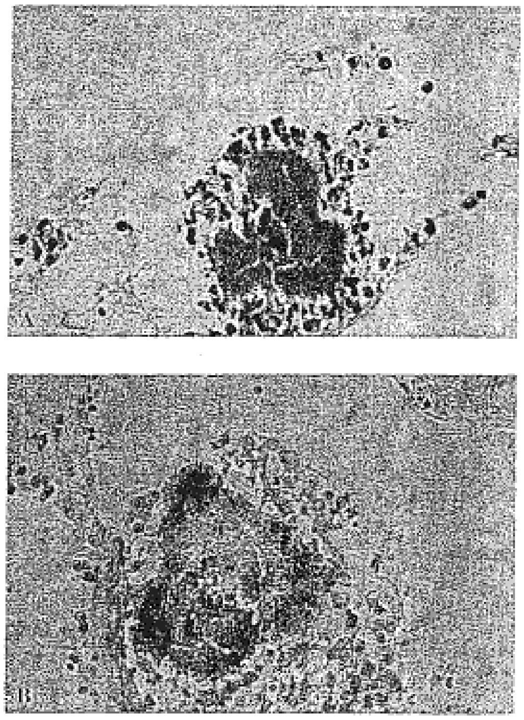


Fig. 12-21. Grano de *Nocardia asteroides* (PAS) y ácido alcohol resistente (Kinyoun 40×).

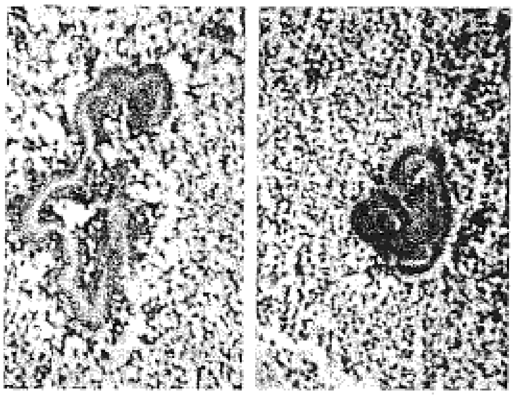


Fig. 12-20. Grano de *Nocardia*, estudio histológico.

Nocardia origina colonias blancas amarillentas plegadas o de aspecto yesoso que se han comparado a "palomitas de maíz" (fig. 12-29). *Streptomyces somaliensis* genera colonias ama-

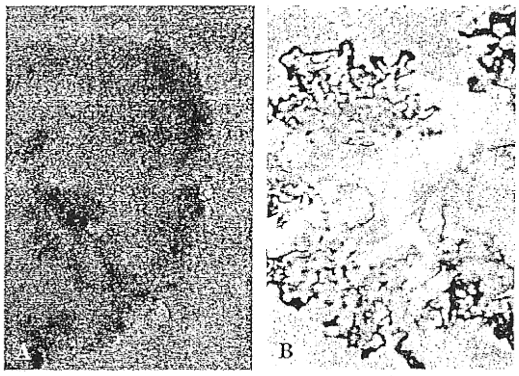


Fig. 12-22. Grano *A. madurae. A,* examen directo; *B,* biopsia.

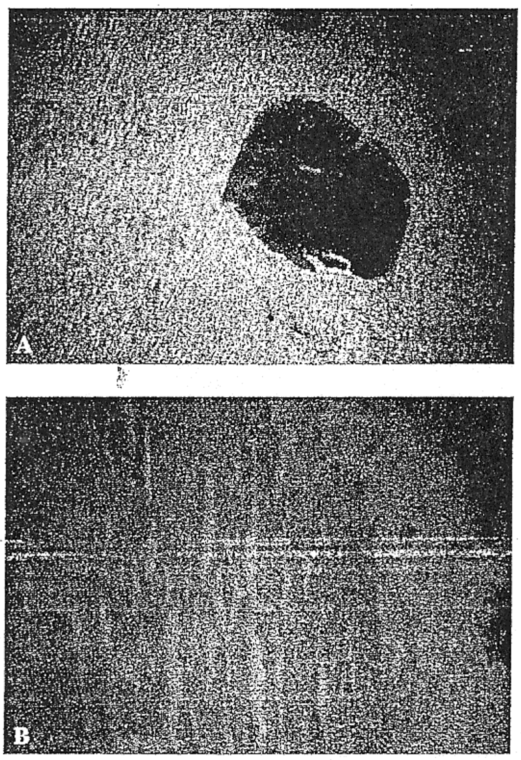


Fig. 12-23. Grano *S. somaliensis. A,* examen directo; *B,* biopsia.

rillo sucio (fig. 12-30) que se tornan negruzcas en el centro después de 10 días (fig. 12-31). *Actinomadura madurae* (antes *Streptomyces* o *Nocardiaform madurae*) tiene aspecto céreo o cerebriforme, es de color "beige" o ligeramente rosada, crece mejor en medio de Lowenstein-Jensen (fig. 12-32). *Actinomadura pelletieri* produce colonias rojas (fig. 12-32).

Madurella mycetomatis origina colonias de crecimiento variable, al principio puede ser lento y son glabras de color blanquecino o ligeramente pigmentadas, luego difunden en el medio un pigmento marrón (fig. 12-33); en "*corn meal*" es mejor la producción de formas de reproducción, hay fiálides con aspecto de botella con conidios pequeños, redondos o piriformes, en los cultivos viejos hay esclerotes de 1 mm (fig. 12-25). *Madurilla grisea* es similar a la anterior, pero

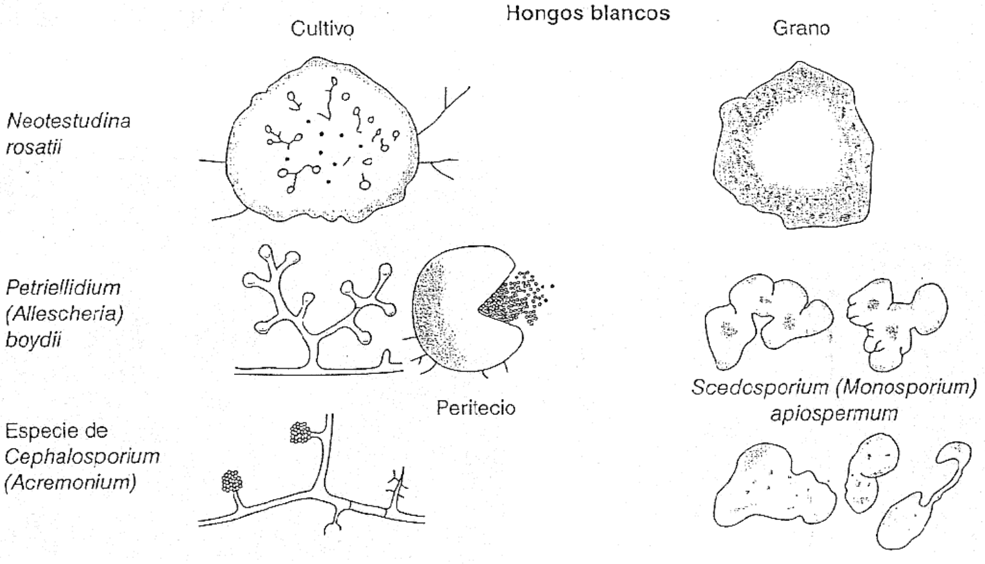

Hongos blancos
Cultivo
Grano
Neotestudina rosatii
Petriellidium (Allescheria) boydii
Peritecio
Scedosporium (Monosporium) apiospermum
Especie de Cephalosporium (Acremonium)

Fig. 12-24. Cultivos y granos blancos en eumicetomas. (Modificada de Drouhet E. In: Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed. London: Arnold, 1998:4.)

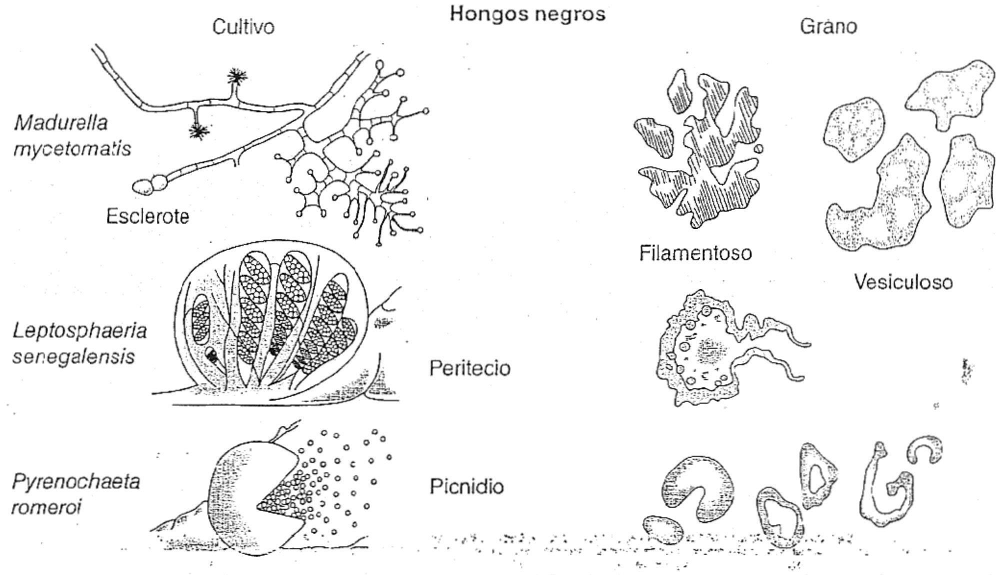

Hongos negros
Cultivo
Grano
Madurella mycetomatis
Esclerote
Filamentoso
Vesiculoso
Leptosphaeria senegalensis
Peritecio
Pyrenochaeta romeroi
Picnidio

Fig. 12-25. Cultivos y granos negros en eumicetomas. (Modificada de Drouhet E. In: Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed. London: Arnold, 1998:4.)

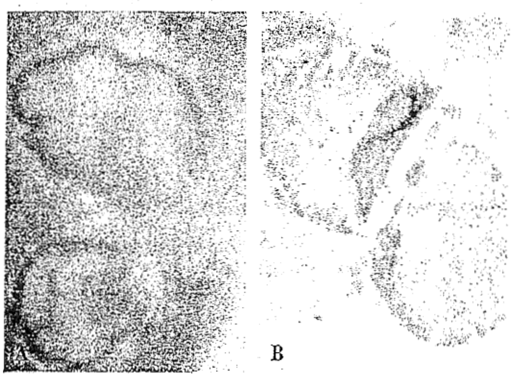


Fig. 12-26. Grano de *Monosporium apiospermum*. *A*, examen directo; *B*, biopsia.

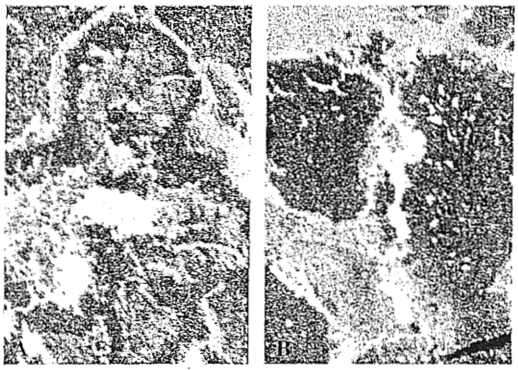


Fig. 12-28. *M. mycetomatis*. *A*, grano vesiculoso; *B*, grano compacto.

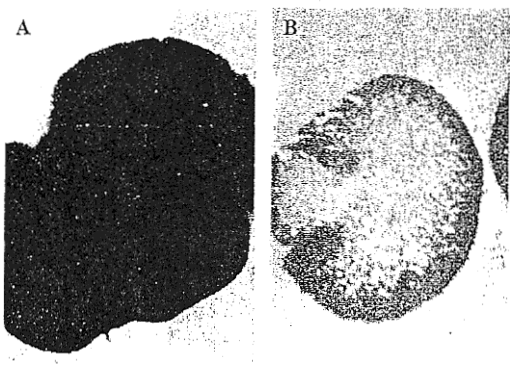


Fig. 12-27. Grano *A. M. grisea*. *A*, examen directo; *B*, biopsia.

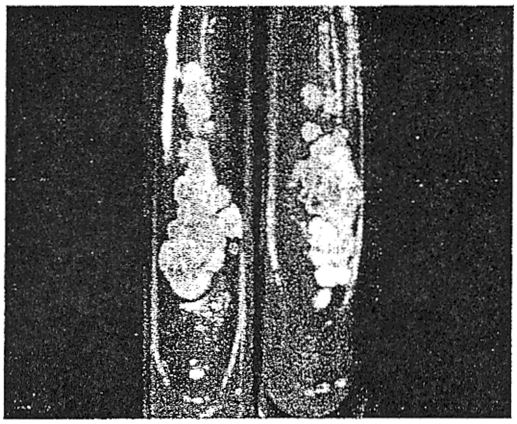


Fig. 12-29. *N. brasiliensis*, colonias en "palomitas de maíz".

Cuadro 12-4. Características de los cultivos de agentes de micetoma

				Datos de la colonia				
Categoría	*Filamentos*		*Especie*	*Consistencia*	*Color*	*Aspecto*	*Microscopia*	*Crecimiento*
ACTINOMICÉTICOS	Finos ± 1 micra, ramificados, cocoides, grampositivos		*N. brasiliensis*	Dura	Blanco, ocre	Seco, plegado, granuloso, vello blanco	± AAR, fragmenta en cocos, bacilos	Rápido, 24 a 28°C
	Filamentos 1 a ± 4 micras, tabiques, vesículas		*N. asteroides*	Blanda	Amarillo, rosado, anaranjado	Seco, granuloso vello blanco	± AAR, fragmenta en cocos	
			N. caviae	Firme	"Beige", rosado, gris	Seco, granuloso	AAR	Regular, 24 a 28°C
			S. somaliensis	Firme	"Beige", café	Rugoso, vello blanco	No AAR, no fragmenta	Rápido, 24 a 28°C
		HIALINOS	*A. madurae*	Blanda	"Beige", rosado	Liso, cremoso, cerebriforme	No AAR, no fragmenta	Lento, mejor a 37°C
			A. pelletieri	Firme	Rojo, coral	Rugoso	No AAR, no fragmenta	Lento, mejor a 37°C
EUMICÉTICOS			*P. boydii*		Blanco, café	Rugoso	Filamentos y conidios piriformes, peritecios	Rápido, 30 a 37°C
			N. rosatii		Grisáceo, café	Velloso, plegado	Peritecios, ascas redondeadas	Lento, 24 a 28°C
			Especie de *Acremonium* (*Cephalosporium*)		Blanco, rosado	Velloso	Fiálides alargadas	Rápido 24 a 28°C
			M. mycetomatis		Café, ocre, difunde pigmento	Velloso	Vesículas, esclerocios, fiálides	Regular, mejor en PZ a 37°C
		DEMATIÁCEOS	*M. grisea*		Negro, gris, difunde pigmento	Velloso, compacto	Filamentos, clamidosporas	Lento, mejor a 30°C
			P. romeroi		Negro, gris	Compacto	Picnidios	Regular, 24 a 28°C
			L. senegalensis		Negro, gris	Compacto	Peritecios	Regular, 24 a 28°C
			E. jeanselmei		Gris, negro, difunde pigmento	Compacto, mucoide	Anelosporas	Lento, 24 a 28°C; es mucoide a 30°C

AAR = ácido alcohol resistencia; café = marrón; PZ = agar patata-zanahoria.

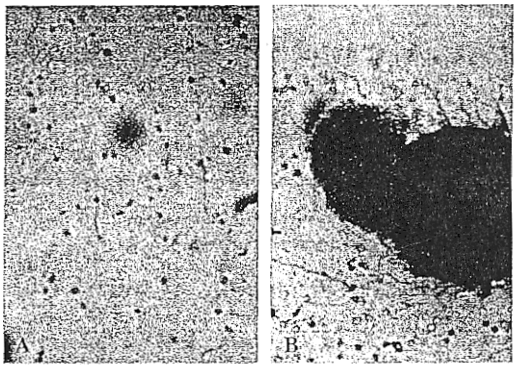


Fig. 12-34. *A*, monosporas en *M. apiospermum*; *B*, peritecios en *P. boydii*.

en los cultivos y la forma sexuada, peritecios (fig. 12-24, véase taxonomía en cap. 4).

En caso de aislar *Nocardia*, es necesario un estudio fisiológico pues *N. brasiliensis* hidroliza caseína (fig. 12-35); con otras pruebas, como xantina, tirosina e hipoxantina es posible identificar otras nocardias (cuadro 12-5 y fig. 12-36). Los eumicetos también tienen características fisiológicas determinadas (cuadro 12-6). Si están disponibles, se pueden utilizar galerías comerciales (API-ZYM®) que contienen 19 enzimas y que permiten identificar los agentes desarrollados en los cultivos en sólo tres o cuatro horas; u otras, como API-20, API-32 o VITEK.

Se han hecho inoculaciones experimentales en ratones y cricetos. Para algunos, el mejor animal es el criceto; otros han utilizado el cojincillo plantar de ratones y han observado que el tamaño del micetoma depende de la magnitud del inóculo, pero también de la virulencia de la cepa y de la inmunidad del huésped (fig. 12-37).

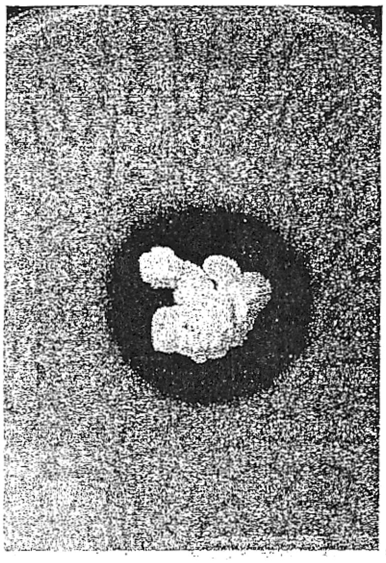


Fig. 12-36. Xantina positiva en *N. caviae*.

Nocardia brasiliensis y *A. madurae* son los más virulentos, y los micetomas por hongos verdaderos son los más difíciles de reproducir.

Datos histopatológicos

La imagen histológica es inespecífica, pero en ocasiones orientadora. En casos de granos blandos, hay un absceso de polimorfonucleares, fibrosis y vasodilatación. En granos duros, quizá se forme un verdadero granuloma tuberculoide; la dureza depende de una sustancia intercelular llamada cemento. En minimicetomas, aparece una reacción celular con fibrosis intensa alrededor de los microabscesos. Lo más importante son las características de los granos con hema-

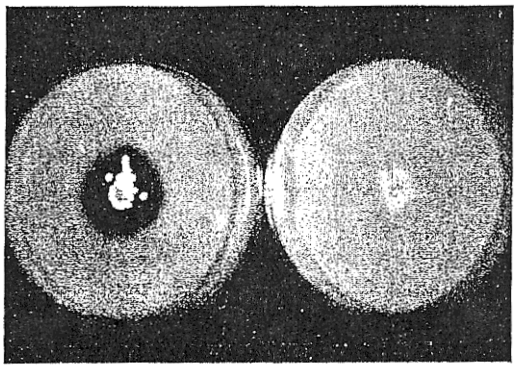


Fig. 12-35. Hidrólisis de la caseína positiva en *N. brasiliensis*, negativa en *N. asteroides* y *N. caviae*.

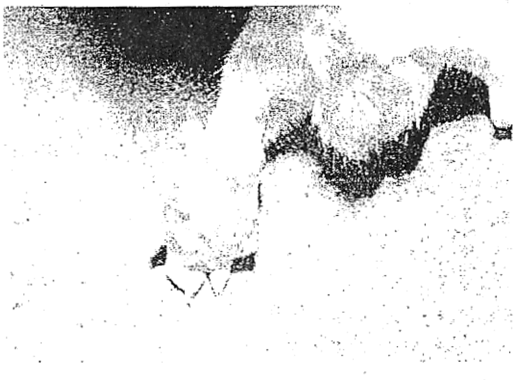


Fig. 12-37. Micetoma por *N. brasiliensis* en la almohadilla plantar de ratón.

Cuadro 12-5. Características fisiológicas de actinomicetos

	Hidrólisis de							
Especie	Caseína	Xantina	Hipoxantina	Tirosina	Fusión de gelatina	Producción de ureasa	Utilización de almidón	Forman ácido a partir de:
*N. brasiliensis**	+	–	+	+	+	+	–	Glicerol Inositol Manitol
*N. asteroides***	–	–	–	–	–	+	–	Glicerol Ramnosa
N. caviae	–	+	+	–	–	+	–	Glicerol
S. somaliensis	+	–	–	+	+	–	–	–
A. pelletieri	+		+	+	+		–	Trehalosa
A. madurae	+	–	+	+	+	–	+	Arabinosa Celobiosa Glicerol Manitol Xilosa Ramnosa Adonitol

Crecimiento a 45°C; * = negativa; ** = positiva.

toxilina y eosina, y la afinidad por algunos colorantes.

Los granos de *Nocardia* son ambófilos, multilobulados o vermiformes, con muchas clavas en la periferia; son pequeños, de menos de 200 micras (fig. 12-20). Los de *A. madurae*, como son hemateífilos se tiñen de color púrpura; tienen contorno cartográfico, miden 1 a 3 mm y presentan seudoclavas (fleco) en la periferia (fig. 12-22). Los de *A. pelletieri* se observan de color rojo-violáceo, se fragmentan y dan la impresión de un "plato roto"; miden 1 a 3 mm (fig. 12-11). Los de *S. somaliensis* casi no se tiñen, miden 0.5 a 1 mm, tienen forma redondeada y son duros, por lo que al cortarlos con el micrótomo presentan estrías que dan la impresión de "rebanada de patata" (fig. 12-23).

Los granos por hongos verdaderos son infrecuentes en México. De los microorganismos que producen granos negros, *M. mycetomatis* da granos de color café (marrón) o negro; tienen tamaño variable, de alrededor de 1 mm; pueden presentar forma compacta o vesicular (fig. 12-28). De los agentes de granos blancos, *S. apiospermum*, especies de *Fusarium* y de *Acremonium* son más o menos eosinófilos en la periferia, y en el interior se observan filamentos hialinos y vesículas; tienen forma curvilínea u oval y miden alrededor de 0.5 mm (fig. 12-34).

Datos de laboratorio

En fases activas en especial en actinomicetomas se presenta leucocitosis, proteína C reactiva elevada y sedimentación eritrocitaria acelerada. El serodiagnóstico no está disponible y es discutible. Por inmunodifusión radial, las inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA se han encontrado aumentadas en *M. mycetomatis* y *S. pelletierii*; así como las de IgG e IgM en *A. madurae* y *S. somaliensis*, e IgA en todos; también la valoración de anticuerpos fijadores de complemento y precipitantes se consideran estudios de investigación. La inmunidad humoral en pacientes

Cuadro 12-6. Características fisiológicas de eumicetos

	Utilización de						
Especies	*Almidón*	*Gelatina*	*Glucosa*	*Galactosa*	*Lactosa*	*Maltosa*	*Sacarosa*
P. boydii	–	+	+	V	–	–	V
Acremonium	–	±	+	+	–	+	+
M. mycetomatis	+	±	+	+	+	+	–
M. grisea	+	–	+	+	–	+	+
P. romeroi	+	±	+	+	–	+	+
L. senegalensis	+	?	+	+	V	+	+
E. jeanselmei	–	–	+	+	–	+	+

+ = positiva; – = negativa; ± = leve; V = variable; ? = se desconoce.

con actinomicetoma y en ratones ha mostrado anticuerpos anti-P24; un grupo mexicano ha creado la prueba inmunoabsorbente enzimática (ELISA) para diagnóstico serológico sistemático y para evaluar la respuesta al tratamiento cuando se usa el antígeno P24, pero no cuando se utiliza proteasa. También se practica contrainmunoelectroforesis, pero no se ha perfeccionado la inmunofluorescencia o el uso de inmunoperoxidasa.

Se llevan a cabo técnicas de biología molecular para diagnóstico y tipificación. La clasificación de *Nocardia* y géneros relacionados, como *Actinomadura*, ha mejorado con el uso de las secuencias 16S de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA), pero no se han establecido técnicas de genética molecular, como hibridación Southern o por análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

En las radiografías de las zonas afectadas, se observan cambios en la densidad de los tejidos blandos, periostitis, osteólisis, osteoporosis y cavidades en el hueso (geodos) (figs. 12-8 y 12-10).

También se utilizan sonografía o ultrasonografía que pueden demostrar lesiones más tempranas; en cráneo, se han puesto en evidencia lesiones osteoesclerosas y no osteolíticas. Se ha propuesto la ultrasonografía como un método simple y no invasor que puede dar cierta información sobre los tejidos inflamados y la extensión del micetoma; en eumicetomas, se producen numerosos ecos hiperreflejados y hay cavidades de paredes engrosadas sin realces acústicos; en actinomicetomas los ecos son finos, más cercanamente agregados y situados de manera común en las bases de las cavidades. Otros estudios aplicables comprenden la angiografía ultraestructural y el Doppler, así como la tomografía computadorizada, la TAC helicoidal (fig. 12-10) y la resonancia magnética.

Diagnóstico diferencial

Lo más importante es la diferenciación de otros padecimientos fistulosos con granos o sin ellos.

Paramicetomas

Son anomalías fistulosas con granos: actinomicosis (figs. 24-1 y 24-2, cap. 24) y botriomicosis (fig. 26-1). La actinomicosis es una enfermedad endógena por actinomicetos anaerobios. La botriomicosis se origina por bacterias, como son *S. aureus*, *P. aeruginosa*, especies de *Proteus* y *E. coli*; se manifiesta por granos no filamentosos constituidos por filamentos muy cortos y cocos grampositivos y gramnegativos.

Seudomicetomas

Son enfermedades fistulosas sin granos, de origen diverso, como tuberculosis colicuativa, esporotricosis (fig. 13-5), coccidioidomicosis (fig. 16-1), tofos gotosos, osteomielitis y micobacteriosis atípicas. Se ha informado un caso de lesiones nodulares cutáneas ocasionadas por ambos, *Mycobacterium chelonae* y *Exophiala jeanselmei*.

Seudomicetomas dermatofíticos

La infección no es exógena ni por implantación traumática, sino que es causada por la invasión de una infección dermatofítica previa en la piel, en especial del folículo piloso; por estas dos circunstancias algunos autores no los considerán verdaderos micetomas. Se manifiestan por lesiones nodulares que asientan en una placa eritematoescamosa con bordes activos. No hay formación de verdaderos granos, las hifas se presentan en agregaciones micelianas que miden hasta 500 micras y pueden mostrar un fenómeno de Splendore Hoeppli; se observan dentro de granulomas de células gigantes en la dermis y no en tejido celular. Se han informado como agentes etiológicos *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *M. canis*, *M. audouinii* y *M. ferrugineum* (cap. 6).

Bolas fúngicas

Se denominan impropiamente micetomas a estas acumulaciones o masas fúngicas que se forman en cavidades pulmonares o dilataciones bronquiales, así como en senos paranasales; están constituidas por hongos del tipo *Aspergillus* (aspergiloma) que se desarrollan y pueden invadir el parénquima pulmonar o los senos paranasales; no son formas invasoras y reaccionan al tratamiento quirúrgico (cap. 23). El término se ha aplicado también para lesiones por especies de *Candida*.

Complicaciones

Infección bacteriana agregada; en algunos casos, según su topografía, invasión visceral; en casos muy crónicos, amiloidosis renal.

Tratamiento

El tratamiento de actinomicetomas es con quimioterapia antibacteriana y, en los eumicetomas, puede ser quirúrgico; una extirpación completa elimina la afección y no genera metástasis ni recurrencias, sobre todo en lesiones localizadas, encapsuladas o quísticas. En actinomicetomas, la extracción está contraindicada pues favorece las metástasis o la diseminación hematógena; en México, las amputaciones por micetoma se han abandonado.

En el tratamiento del micetoma por *N. brasiliensis*, se utilizan sulfonamidas (diaminodifenilsulfona [DDS]), 100 a 200 mg/día; debe valorarse su eficacia a largo plazo (dos a tres años); antes se proporcionaba sulfametoxipiridazina, 500 mg/día, durante seis meses, hoy en día, trimetoprim con sulfametoxazol, 80/400 a 160/800 mg/día, varios meses o hasta uno o dos años.

También se utiliza varios meses la combinación de sulfonamidas, sea con estreptomicina, 1 g/día (14 mg/kg/día) durante un mes, luego la misma dosis cada tercer día, cuidando la toxicidad en el VIII par; asimismo, puede combinarse con: clofazimina, 100 mg/día; rifampicina, 300 mg dos veces al día; tetraciclinas, 1 g diario; minociclina, 200 mg/día, o isoniazida, 300 a 600 mg/día, durante periodos no menores de seis meses.

Se ha usado al inicio con buenos resultados tres semanas de sulfato de amikacina, 15 mg/kg de peso corporal, lo que corresponde a una ampolleta de 500 mg por vía intramuscular cada 12 horas; debido a su alto costo y su toxicidad por uso prolongado, su empleo se ha reservado para enfermos que muestran resistencia primaria o secundaria. También se han ensayado combinados con DDS, fosfomicina, 500 mg/día o kanamicina. En pocos casos, se han utilizado las quinolonas, como ciprofloxacina.

En pacientes que no responden a la terapéutica convencional, se ha utilizado amoxicilina con ácido clavulánico (500 mg/125 mg) cada 8 a 12 horas, durante tres a seis meses.

De uso reciente es el imipenem un carbapenem, derivado de la tienamicina, producto natural de *Streptomyces cattleya* con amplia acción antimicrobiana y refractario a hidrólisis de las beta-lactamasas, se debe hospitalizar al paciente para su administración por catéter, se utiliza solo o combinado con amikacina por ciclos de 21 días, 500 mg tres veces al día, en micetomas multirresistentes o con afección visceral.

Cuadro 12-6. Características fisiológicas de eumicetos

Especies	*Utilización de* *Almidón*	*Gelatina*	*Glucosa*	*Galactosa*	*Lactosa*	*Maltosa*	*Sacarosa*
P. boydii	–	+	+	V	–	–	V
Acremonium	–	±	+	+	–	+	+
M. mycetomatis	+	±	+	+	+	+	–
M. grisea	+	–	+	+	–	+	+
P. romeroi	+	±	+	+	–	+	+
L. senegalensis	+	?	+	+	V	+	+
E. jeanselmei	–	–	+	+	–	+	+

+ = positiva; – = negativa; ± = leve; V = variable; ? = se desconoce.

con actinomicetoma y en ratones ha mostrado anticuerpos anti-P24; un grupo mexicano ha creado la prueba inmunoabsorbente enzimática (ELISA) para diagnóstico serológico sistemático y para evaluar la respuesta al tratamiento cuando se usa el antígeno P24, pero no cuando se utiliza proteasa. También se practica contrainmunoelectroforesis, pero no se ha perfeccionado la inmunofluorescencia o el uso de inmunoperoxidasa.

Se llevan a cabo técnicas de biología molecular para diagnóstico y tipificación. La clasificación de *Nocardia* y géneros relacionados, como *Actinomadura,* ha mejorado con el uso de las secuencias 16S de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA), pero no se han establecido técnicas de genética molecular, como hibridación Southern o por análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

En las radiografías de las zonas afectadas, se observan cambios en la densidad de los tejidos blandos, periostitis, osteólisis, osteoporosis y cavidades en el hueso (geodos) (figs. 12-8 y 12-10).

También se utilizan sonografía o ultrasonografía que pueden demostrar lesiones más tempranas; en cráneo, se han puesto en evidencia lesiones osteoesclerosas y no osteolíticas. Se ha propuesto la ultrasonografía como un método simple y no invasor que puede dar cierta información sobre los tejidos inflamados y la extensión del micetoma; en eumicetomas, se producen numerosos ecos hiperreflejados y hay cavidades de paredes engrosadas sin realces acústicos; en actinomicetomas los ecos son finos, más cercanamente agregados y situados de manera común en las bases de las cavidades. Otros estudios aplicables comprenden la angiografía ultraestructural y el Doppler, así como la tomografía computadorizada, la TAC helicoidal (fig. 12-10) y la resonancia magnética.

Diagnóstico diferencial

Lo más importante es la diferenciación de otros padecimientos fistulosos con granos o sin ellos.

Paramicetomas

Son anomalías fistulosas con granos: actinomicosis (figs. 24-1 y 24-2, cap. 24) y botriomicosis (fig. 26-1). La actinomicosis es una enfermedad endógena por actinomicetos anaerobios. La botriomicosis se origina por bacterias, como son *S. aureus, P. aeruginosa,* especies de *Proteus* y *E. coli*; se manifiesta por granos no filamentosos constituidos por filamentos muy cortos y cocos grampositivos y gramnegativos.

Después de proporcionar cualesquiera de las combinaciones, debe continuarse el tratamiento con DDS; en casos avanzados, se recomienda de por vida para evitar las recurrencias; conviene practicar biometría hemática periódica porque este medicamento puede causar metahemoglobinemia y anemia hemolítica.

En eumicetomas se utiliza ketoconazol, 200 a 400 mg/día, por 12 a 18 meses; *M. mycetomatis* tiene una buena respuesta en 50% de los casos; itraconazol, 200 a 400 mg/día o griseofulvina, 500 mg a 1 g/día, durante meses, con resultados variables. En *S. apiospermum*, se puede utilizar miconazol IV. Es posible usar todas las presentaciones de anfotericina B, valorando el riesgo-beneficio, dada su toxicidad; hay pocos informes con el uso de fluconazol y de nuevos derivados, como posaconazol.

Muchas veces se requieren tratamiento ortopédico y rehabilitación. La terapéutica debe adaptarse a cada paciente. En el futuro, podrían probarse las terapéuticas inmunitarias, como citocinas y factores estimuladores de granulocitos-macrófagos. La quimioterapia intraarterial quizá sea una posible modalidad de tratamiento.

Pronóstico

Los actinomicetomas, en general de corta evolución y sin afección ósea, responden bien al tratamiento médico. Sin terapéutica o con resistencia a ésta, el pronóstico es malo para la función, ya que la evolución es progresiva, lenta y el proceso se extiende en la superficie y la profundidad; la localización podálica es la de peor pronóstico, por ser la parte más expuesta a movimientos y traumatismos, lo cual facilita la diseminación a ganglios inguinales. En la localización del dorso y la nuca, hay riesgo de diseminación a columna vertebral (fig. 12-6), y en tórax, a pulmón (fig. 12-10). En abdomen es más benigno, pues el parásito no penetra la fascia muscular; empero, la cavidad abdominal puede quedar invadida en la localización inguinal (fig. 12-7).

Hay minusvalidez si no se corrige la pérdida de la función, o después de la amputación. En pacientes graves las complicaciones, el deterioro del estado general y el detrimento social ponen en peligro la vida; ciertos casos extremos son letales.

Prevención

Consiste en mejorar las condiciones de vida y el uso de calzado cerrado en el medio rural.

Bibliografía

Arbab MA, Idris MN, Sokrab TE et al. Clinical presentation and CAT scan findings in mycetoma of the head. East Afr Med J, 1998;75(4):246-248.

Arenas R, Navarrete G, Ibarra G, Ortiz G. Micetomas en niños. Estudio de 5 casos. Dermatol Rev Mex, 1990;XXXIV(3):205-208.

Boiron P, Locci R, Goodfellow M et al. *Nocardia*, nocardiosis and mycetoma. Med Mycol, 1998;36(Suppl 1):26-37.

Bonifaz A, Ibarra G, Saúl A et al. Actinomicetoma en niños y adolescentes. Monogr Dermatol, 2006;19(1):17-23.

Bonifaz A, Ibarra G, Saúl A et al. Mycetoma in children: Experience with 15 cases. Pediatr Infect Dis J, 2007;26:50-52.

Bueno D, Arenas R, Navarrete G. Minimicetomas por N. brasiliensis. Estudio histológico de 13 casos. Med Cut ILA, 1987;XV:277-279.

Buot G, Lavalle P, Mariat F, Súchil P. Etude épidemiologique des mycetomes au Mexique a propos de 502 cas. Bull Soc Path Exot, 1987;80(3):329-339.

Chávez G, Arenas R, Pérez-Polito A et al. Micetomas eumicéticos por *Madurella mycetomatis*. Informe de seis casos. Rev Iberoam Micol, 1998;15:90-93.

Chun J, Goodfellow M. A phylogenetic analysis of the genus *Nocardia* with 16S rRNA gene sequences. Int J Syst Bacteriol, 1995;45:240-245.

Dávila del Real MR, Arenas R, Asz-Sigall D et al. Epidemiología de los micetomas por *Actinomadura madurae* en el Estado de Guanajuato, México. Monogr Dermatol, 2006;19:24-24.

Davis JD, Stone PA, McGarry JJ. Recurrent mycetoma of the foot. J Foot Ankle Surg, 1999;38(1):55-60.

Elhag IA, Fahal AH, Gasim ET. Fine needle aspiration cytology of mycetoma. Acta Cytol, 1996;40(3):461-464.

Fahal AH, El Hag IA, Gadir AF et al. Blood supply and vasculature of mycetoma. J Med Vet Mycol, 1997;35(2):101-106.

Fahal AH, Sheik HE, Homeida MM, Arabi YE, Mahgoub ES. Ultrasonographic imaging of mycetoma. Br J Surg, 1997;84(8):1120-1122.

Fuentes A, Arenas R, Reyes M, Fernández RF, Zacarías R. Actinomicetoma por *Nocardia* sp. Informe de cinco casos tratados con imipenem solo o combinado con amikacina. Gac Méd Méx, 2006;142(3):247-252.

Goodfellow M. *Nocardia* and related Genera. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 8th ed. London: Arnold, 1998;2:463-489.

Hay RJ. Agents of Eumycotic mycetoma. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. London: Arnold, 1998;4:487-496.

Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ et al. *Nocardia brasiliensis in vitro* and *in vivo* growth response to steroid sex hormones. Mycopathologia, 1995;132:79-85.

Isa-Isa R, Nanita de Estevez F, Arenas R, Ovalles P, Tatis M. Mycetoma caused by dermatophytes. A case due to *Microsporum canis*. J Med Mycol, 2003;13:151-3

Lee MW, Kim JC, Choi JS, Kim KH, Greer DL. Mycetoma caused by *Acremonium falciforme*: Successful treatment with itraconazole. J Am Acad Dermatol, 1995;32(5 Pt 2):897-900.

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, y Grupo de Estudio del Micetoma en México. Datos epidemiológicos del micetoma en México. Monogr Dermatol, 2006;19(1):5-12

Mahgoub ES. Mycetoma. In: Jacobs PH, Nall L (eds). Antifungal drug therapy. New York, Basel: Marcel-Dekker, 1990:61-70.

McGinnis MR. Mycetoma. Dermatol Clin, 1996;14(1):97-104.

McNeil MM, Brown JM, Georghiou PR et al. Infections due to *Nocardia transvalensis*: Clinical spectrum and antimicrobial therapy. Clin Infect Dis, 1992;15(3):453-463.

Méndez-Tovar LJ, De Biévre, López-Martínez R. Effets des hormones sexuelles humaines sur le développement in vitro des agents d'eumycétomes. J Mycol Med, 1991;118:141-143.

Méndez-Tovar LJ, Mondragón-González R, Manzano-Gayosso P et al. Inmunoglobulinas en pacientes con actinomicetoma por *Nocardia brasiliensis*. Rev Argen Microbiol, 2004;36:174-178.

Méndez-Tovar LJ, Mondragón-González R, Vega-López F et al. Cytokine production and lymphocyte proliferation in *Nocardia brasiliensis* actinomycetoma patients. Mycopathologia, 2004;158:407-414.

Molina de Soschin D, Arenas R. Micetomas en el Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Estudio epidemiológico 1977-2002. Monogr Dermatol, 2006;19(1):13-16.

Palma-Ramos A, Castrillón-Rivera L, Padilla-Desgarenes MC. Avances en el estudio de la relación huésped-parásito en infecciones por *Actinomadura*. Monogr Dermatol, 2006;19:35-42.

Poncio-Mendes R, Negroni R, Bonifaz A, Pappagianis D. New aspects of some endemic mycoses. Medical Mycology, 2000;38(Suppl 1):237-241.

Ramírez-Tamayo T. Determinación de hormonas sexuales esteroideas en pacientes con micetoma por *Nocardia brasiliensis* y *Actinomadura madurae*. Tesis de especialización en Dermatología. Facultad de Medicina, UNAM, 1998.

Sáez MM, Saeb M, Vega ME, Arenas R. Vasculitis leucitoclástica en micetomas por *Nocardia* sp. Reporte preliminar. Dermatol Rev Mex, 1998;42(4):147-151.

Salinas-Carmona MC. Anticuerpos anti-*Nocardia brasiliensis* en pacientes con actinomicetoma y su utilidad clínica. Gac Méd Méx, 2001;137(1):1-8.

Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM. Enzyme linked immunosorbent assay for serological diagnoses of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infection. J Clin Microbiol, 1993;31:2901-2906.

Serrano JA, Mejía MA, García E et al. *Streptomyces somaliensis* as an etiologic agent of actinomycetoma in Lara State, Venezuela. An epidemiological, clinical, microbiological, molecular and histological study of five cases. J Mycol Med, 1998;8:97-104.

Soto-Mendoza N, Bonifaz A. Head actinomycetoma with double aetiology, caused by *Nocardia brasiliensis* and *N. asteroids*. Br Dermatol, 2000;143:192-194.

Turiansky GW, Benson PM, Sperling LC et al. *Phialophora verrucosa*: A new cause of mycetoma. J Am Acad Dermatol, 1995;32(2 Pt 2):311-315.

Valle LE, Negroni R, Grabes SA et al. Micetoma frontal por *M. canis*. Rev Arg Dermatol, 2000;81:34-37.

Welsh O. Mycetoma. Semin Dermatol, 1993;12(4):290-295.

Welsh O, Salinas MC, Rodriguez MA. Treatment of eumycetoma and actinomycetoma. Curr Top Med Mycol, 1995;6:47-71.

13

Esporotricosis

En 1898, el estudiante de medicina, Benjamin Schenck, describió por vez primera la enfermedad y el hongo en el Hospital Johns Hopkins de Baltimore, Rochester; Smith denominó "*Sporotrichia*" al hongo aislado.

En 1900, Hektoen y Perkins informaron el segundo caso y llamaron al hongo aislado *Sporothrix schenckii.*

En 1903, De Beurmann y Ramond describieron la enfermedad en Francia y utilizaron el yoduro de potasio en el tratamiento por sugerencia de Sabouraud a De Beurmann y Gougerot. En 1905, se asignó el nombre de *Sporotrichum beurmanni* al hongo aislado y se le consideró diferente al que aisló Schenck, pero en 1910 Matruchot lo redescribió como *Sporotrichum schenckii.*

En 1907, Lutz y Splendore, en Brasil, comunicaron el primer caso en animales en una rata y caracterizaron el cuerpo asteroide.

En 1912, De Beurmann y Gougerot publicaron la obra clásica del tema *Les sporotrichoses*, donde compilaron cerca de 200 casos (fig. 1-8, cap. 1). En 1921, Davis consideró idénticas a las esporotricosis americana y francesa.

En 1947, Simson informó una epidemia de alrededor de 3 000 casos en minas de oro de Sudáfrica. En 1963, Carmichael determinó que el nombre correcto era *Sporothrix schenckii* ajustándose a la prioridad de nomenclatura.

En México, en 1913, Gayón comunicó en la Academia Nacional de Medicina el primer caso y lo publicó en la Gaceta Médica de México en 1914. En 1947, González Ochoa y Soto Figueroa dieron a conocer el método de obtención de los polisacáridos de *Sporothrix* en fase micelial usándolo como antígeno para la intradermatoreacción (fig. 1-11, cap. 1). En 1955, Lavalle presentó su intento de clasificación y, en 1983, él y Mariat publicaron una excelente revisión basada principalmente en 240 casos estudiados en 22 años en el Centro Dermatológico Pascua (fig. 1-21, cap. 1). En 1997 Mayorga, Barba-Rubio y colaboradores publicaron los datos de 822 casos estudiados en Jalisco en 37 años.

Definición

Micosis subcutánea producida por el hongo dimorfo *Sporothrix schenckii*; se localiza preferentemente en cara y extremidades, se caracteriza por nódulos o gomas que dan lugar a lesiones fijas verrugosas o linfangíticas, de evolución subaguda o crónica; en infrecuentes ocasiones, es extracutánea o sistémica y entonces afecta pulmones, huesos o articulaciones. En inmunodeficientes, el hongo se comporta como oportunista.

Datos epidemiológicos

Es una enfermedad cosmopolita, excepto en los polos (fig. 13-1). El foco original fue en Rochester, Minnesota, se observa en Florida, Centroamérica, Colombia, Venezuela, Ecuador, sigue la cordillera de los Andes de Perú hasta Bolivia, sur de Brasil y Uruguay. A principios del siglo fue muy frecuente en Francia, hoy es excepcional en Europa. Predomina en África del Sur, Japón y América en la zona intertropical. El mayor número de casos se ha descrito en Norteamérica.

En México, se ha encontrado en el sur del Distrito Federal, Puebla, Guanajuato, Jalisco, Hidalgo, Veracruz, Michoacán, Oaxaca, San Luis Potosí y Estado de México. Es la micosis subcutánea más frecuente en México.

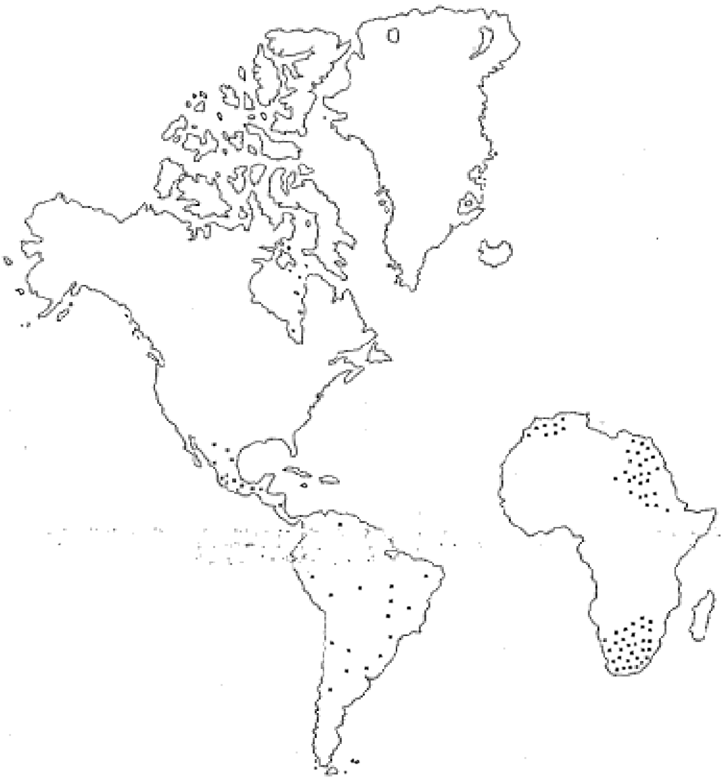


Fig. 13-1. Distribución geográfica de la esporotricosis.

En general se observan casos aislados, pero se han comunicado epidemias familiares y en empacadores de loza o cerámica. En el lago de Ayarza, en Guatemala, se comunicó un brote en 53 varones pescadores de *tilapia*. De 1941 a 1944, se presentaron 3 300 casos en las minas del Transvaal en Sudáfrica. En Estados Unidos, se conocían 200 casos en 1932 y la más grande epidemia se informó en 1988, afectó 84 personas en 15 estados, y la fuente de infección fue el musgo esfagno (*Sphagnuum moss*), que se usa en horticultura y crece en Wisconsin.

La modalidad linfangítica se observa en 65 a 82%, la fija en 10 a 30% y la sistémica en 2 a 5%. La frecuencia según el sexo no está muy clara, en algunas estadísticas se encuentra en ambos sexos por igual; en otras, predomina en varones (3:1) y recientemente en México se ha observado en mujeres en 62%. Se presenta a cualquier edad; es preponderante en niños y jóvenes de 16 a 30 años; en México 10 a 34% de los casos son niños, igualmente en Japón, y predomina en la cara; en mayores de 50 años de edad se observa en 28%. El caso más temprano fue informado en Guadalajara en un niño de dos días de edad mordido por una rata; el paciente de más edad era un anciano de 117 años.

Afecta a todos los grupos étnicos por igual. Se presenta en campesinos (44%), jardineros, floristas, carpinteros, amas de casa (30%); puede adquirirse de modo accidental en el laboratorio. Se considera enfermedad ocupacional y probablemente por la fuente de adquisición predomina en estados socioeconómicos bajos. Se consideran factores predisponentes la desnutrición y el alcoholismo. Es un problema emergente en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

El hongo se ha aislado muchas veces del suelo; en Uruguay se ha obtenido a partir de madrigueras de armadillos y también ha sido detectado en gatos, camellos, caballos, zorros, burros, mulas, ratas, perros, delfines, chimpancés, pollos, armadillos y jabalíes entre otros. En caballos, son frecuentes las modalidades fija y linfangítica, y en perros y gatos, las formas diseminadas (fig. 13-2). En Brasil, se ha registrado

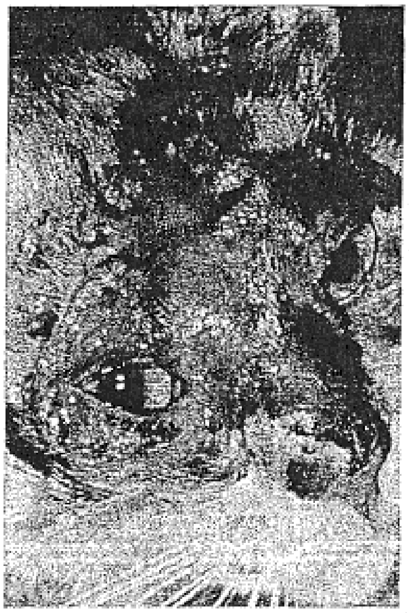


Fig. 13-2. Esporotricosis en gatos.

en 759 seres humanos que han tenido contacto en 83% con gatos y en 1 503 gatos con la enfermedad. Se ha notado aumento de su frecuencia en estaciones lluviosas y calientes o frías y secas; tal parece que crece mejor a más de 15°C y en humedad de 90 por ciento.

Etiopatogenia

El agente causal es *Sporothrix schenckii* (Hektoen y Perkins, 1900; Nicot y Mariat) variedad *schenckii* (Suzuki, Kawasaki, Ishizaki, 1988) que tiene como secuencias características 18S rRNA. La pared está compuesta de glucanos beta y glucopéptidos (péptido-ramnomananos) que son las fracciones antigénicas. El análisis químico de estos glucopéptidos muestra que están constituidos por 14.2% de proteínas y 84.6% de carbohidratos. Los principales azúcares identificados en la molécula son ramnosa y manosa.

Sólo se han informado tres casos por *S. schenckii* variedad *luriei* (Ajelo y Kaplan, 1969; Staib y Blisse, 1974), que *in vivo* produce células muriformes que hacen se confunda con cromoblastomicosis; produce levaduras grandes y a menudo tabicadas, no asimila creatina ni creatinina. *Sporothrix cyanescens* ha sido transferido a *Cerinosterus cyanescens* (de Hoog y de Vries, RT Moore), se considera una especie *Sporothrix "like"*.

No se conoce con certeza su estado teleomórfico; por similitudes en la morfología de los conidios, se ha relacionado filogenéticamente con *Ophiostoma (Ceratocystis) stenoceras*, un ascomiceto saprófito de vegetales que genera peritecios, conidios y compuestos poliósidos similares en la pared, pero por estudios de ácido desoxirribonucleico (DNA) no parecen ser holomorfos.

El hongo casi nunca penetra por inhalación y deja inmunidad a la infección, pero se adquiere principalmente por inoculación traumática cutánea; vive como saprófito micelial en suelo, materia orgánica, vegetales y otros sustratos, y en ocasiones carne; estos materiales constituyen un reservorio y vector infectante. Los traumatismos pueden deberse a plantas secas o verdes, picaduras de insectos, mordedura de roedores, caza de armadillos, traumatismos con instrumentos metálicos, o accidentalmente en el laboratorio. Causa una infección zoonótica en gatos domésticos (*Felis catus*) y al menos 46 infecciones en seres humanos se han atribuido a 26 gatos (fig. 13-2). Esta transmisión de animales a seres humanos señala la probable contagiosidad de la enfermedad.

Por la distribución universal de *Sporothrix*, se cree que la resistencia a la enfermedad es alta y se necesita exposición repetida que puede favorecer el alcoholismo y la desnutrición.

En positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se observan frecuentemente las formas diseminadas y osteoarticulares, o de sistema nervioso central (SNC), que muchas veces son letales.

Se cree que la exposición a grandes números de conidios favorece la infección y que la exposición a pequeñas cantidades de esporas en áreas endémicas confiere inmunidad, lo cual está determinado por la hipersensibilidad a la esporotricina, que en unas áreas endémicas es de 84.5% y, en otras, de 66 por ciento.

1. En la esporotricosis primaria cutánea, el hongo penetra por pequeñas heridas o excoriaciones en un paciente con inmunidad celular normal. La primera lesión es un chancro de inoculación o puede haber chancros múltiples, dispersos o en el mismo sitio; cinco días a dos semanas después aparecen lesiones que siguen el trayecto de los vasos linfáticos y que persisten meses o curan solas (figs. 13-3 a 13-5). Si la lesión inicial se extiende por

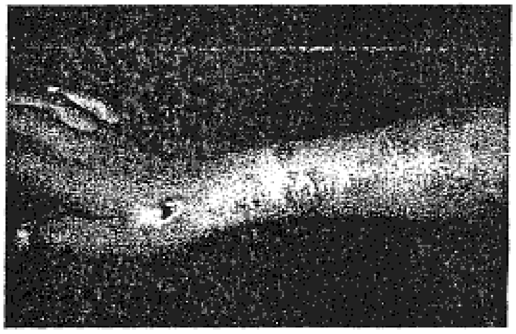


Fig. 13-3. Esporotricosis linfangítica de miembros, chancro en pulgar.

contigüidad, da placas verrugosas crónicas de progreso lento (fig. 13-6).

2. En la esporotricosis primaria pulmonar, el hongo penetra por las vías respiratorias y origina neumopatía primaria autolimitada y asintomática que suele generar hipersensibilidad específica o puede causar neumopatía limitada o progresiva con posible diseminación hematógena, sobre todo en diabéticos, desnutridos y personas con deterioro inmunitario.
3. La reinfección se presenta en sujetos ya sensibilizados por el hongo, sin enfermedad previa; se manifiesta por formas fijas de corta duración o por lesiones sin tendencia a la curación (figs. 13-6 y 13-7).
4. En la esporotricosis experimental, hay fagocitosis defectuosa.

Clasificación

La enfermedad tiene muchas presentaciones clínicas y depende del sitio de inoculación y de la respuesta del huésped (cuadro 13-1). De manera sencilla se clasifican en: **fija**, **linfangítica** y **sistémica**.

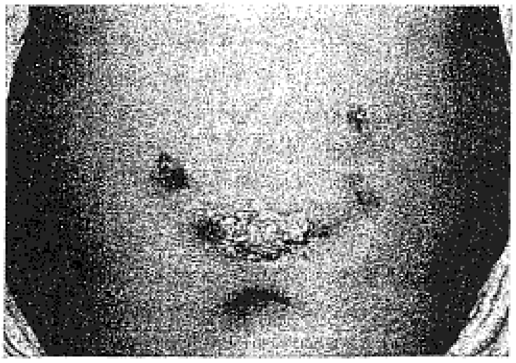


Fig. 13-4. Esporotricosis linfangítica abdominal, chancro supraumbilical.

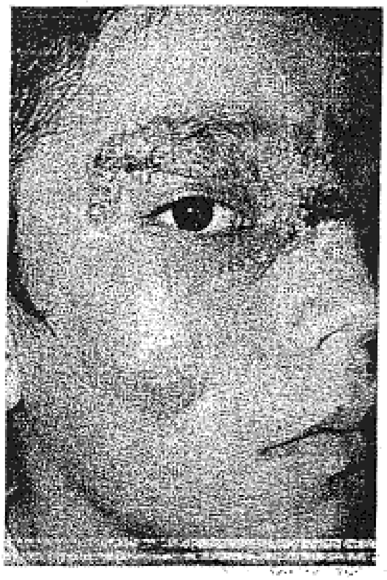


Fig. 13-5. Esporotricosis linfangítica facial infantil, chancro en la base de la pirámide nasal.

Cuadro clínico

El periodo de incubación luego de la inoculación varía de unos días a tres meses. La afección ganglionar es excepcional y es más bien bacteriana.

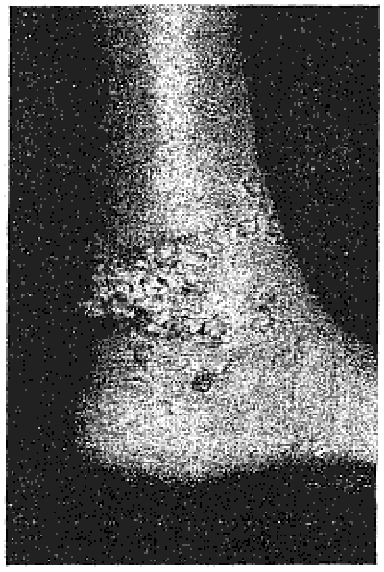
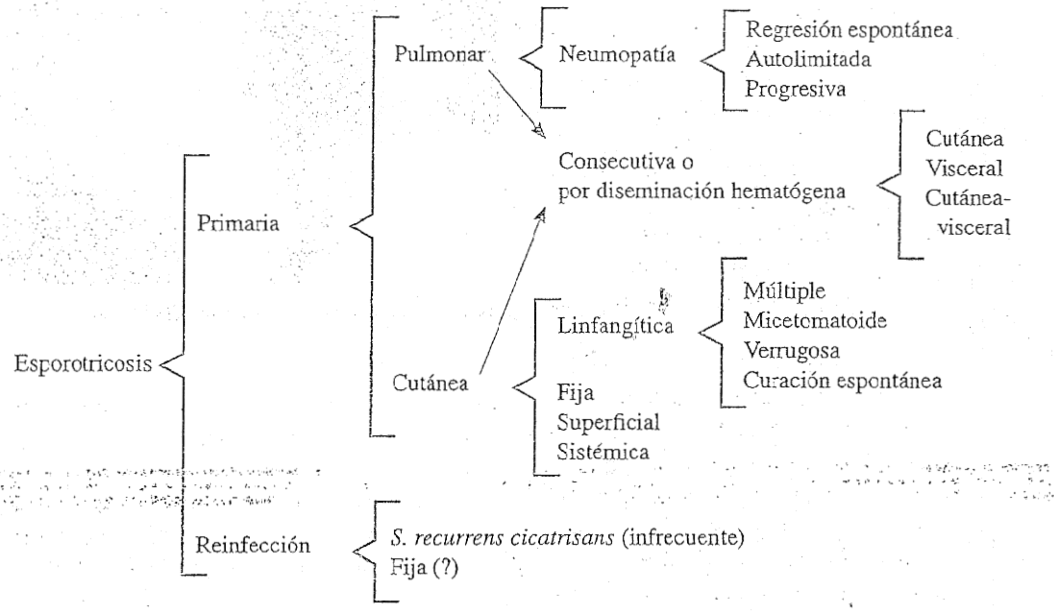


Fig. 13-6. Esporotricosis micetomatoide y verrugosa.

Cuadro 13-1. Clasificación de esporotricosis



- Esporotricosis
  - Primaria
    - Pulmonar
      - Neumopatía
        - Regresión espontánea
        - Autolimitada
        - Progresiva
    - Consecutiva o por diseminación hematógena
      - Cutánea
      - Visceral
      - Cutánea-visceral
    - Cutánea
      - Linfangítica
        - Múltiple
        - Micetomatoide
        - Verrugosa
        - Curación espontánea
      - Fija
      - Superficial
      - Sistémica
  - Reinfección
    - *S. recurrens cicatrisans* (infrecuente)
    - Fija (?)

La forma fija se observa en alrededor de 20 a 30%; en Japón, aparece en 40 a 60%; predomina en mujeres y niños sensibilizados (fig. 13-7). Se localiza en el sitio de inoculación, aparece sobre todo en cara, cuello y tronco; se caracteriza por una placa infiltrada eritematosa, de forma semilunar, verrugosa o ulcerada, que es indolora. Quizás ocurra resistencia al tratamiento o cure espontáneamente. Una variedad es la forma superficial o dermoepidérmica que origina pequeñas lesiones satélite (fig. 13-8).

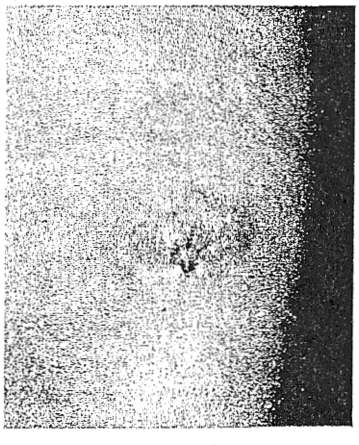


Fig. 13-7. Esporotricosis fija, placa única.

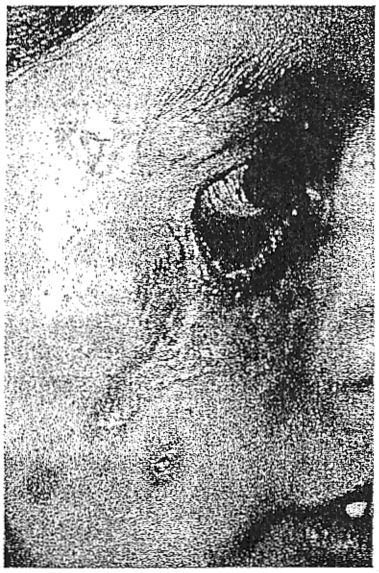


Fig. 13-8. Esporotricosis facial con diseminación superficial.

La modalidad linfangítica es la más frecuente. El chancro de inoculación es un nódulo indoloro de color rojo púrpura que sufre necrosis central y puede ulcerarse, dura semanas o meses, persiste o cicatriza al tiempo que aparecen lesiones nodulares o gomas eritematosos que siguen el trayecto de los vasos linfáticos, permanecen cerrados o igualmente pueden ulcerarse y dejar salir exudado purulento (figs. 13-3 a 13-5). Cualquier forma clínica puede curar sola o persistir meses o años e incluso ser el punto de partida de lesiones diseminadas. Afecta extremidades superiores en 45 a 53%, cara en 14 a 21% y extremidades inferiores en 18 a 23%; es muy infrecuente la localización en tronco.

Los chancros múltiples dan las formas micetomatoides y por contigüidad se producen formas crónicas verrugosas sobre todo en el pie (fig. 13-6).

La presentación mucocutánea se describió a principios del siglo XX y hoy en día se observa excepcionalmente; puede afectar boca, faringe, cuerdas bucales y nariz, incluso senos etmoidales. Las lesiones son granulomatosas, vegetantes o ulceradas y dolorosas (fig. 13-9). Tal vez sea una variedad de las formas diseminadas.

Las modalidades extracutáneas son infrecuentes; afectan principalmente huesos y articulaciones; puede haber tenosinovitis, periostitis y osteólisis. Se altera sobre todo la articulación de la rodilla, las articulaciones interfalángicas, los codos, y los metatarsianos y metacarpianos. Si hay artritis, que casi siempre es monoarticular, aparece dolor, inflamación y limitación de los movimientos; puede observarse derrame articular. La forma pulmonar se caracteriza por tos productiva, con o sin hemoptisis, fiebre y pérdida de peso. También puede haber modalidades que afecten conjuntivas, humor acuoso y área lagrimal, así como formas sinusales (fig. 13-9).

Hay dos presentaciones de esporotricosis diseminada, una cutánea y otra sistémica. La primera afecta varias regiones del tegumento, pero no hay alteración sistémica y la respuesta al tratamiento convencional es adecuada (fig. 13-10). La esporotricosis sistémica diseminada se considera como infección oportunista grave; afecta órganos internos y puede haber fungemia; ocurre en pacientes con inmunodeficiencia, en especial diabetes, sarcoidosis, mieloma, linfoma, SIDA, así como en alcohólicos y en aquellos bajo tratamiento con cortisona; se acompaña de fiebre, dolor, mal estado general y reducción de peso. Se ha observado afección del SNC, aparato genitourinario, tubo digestivo, hígado, bazo, páncreas, miocardio y senos paranasales, riñones, testículos y tiroides. En inmunodeficientes, puede ser letal.

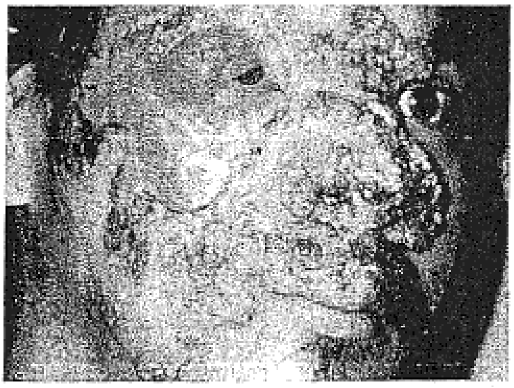


Fig. 13-9. Esporotricosis diseminada con afección mucocutánea.

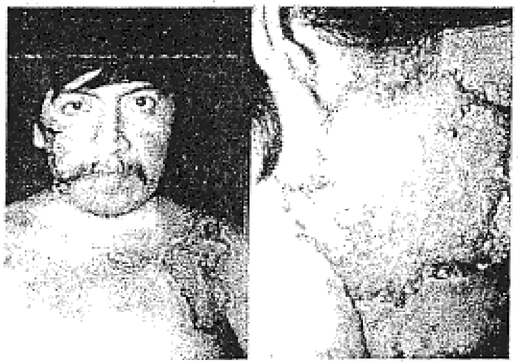


Fig. 13-10. Esporotricosis cutánea diseminada.

La esporotricosis *recurrens cicatrisans* origina lesiones furunculoides con tendencia a la curación.

Estudio micológico

El examen directo es impráctico, en general resulta negativo; se pueden encontrar levaduras o cuerpos asteroides que se observan mejor en solución salina con una gota de formol al 10%; queda de manifiesto la levadura rodeada por las inmunoglobulinas del huésped (fig. 13-11). Es más conveniente elaborar un frotis y teñirlo con PAS (ácido peryódico de Schiff) y Grocott; en algunos lugares, la positividad de estas pruebas es hasta de 50 a 70% (fig. 13-12). También pueden ser útiles los anticuerpos fluorescentes.

El cultivo es fácil, seguro y definitivo; en el laboratorio, crece a temperatura promedio de 26 a 27°C en tres a cinco días; se prefiere gelosa de Sabouraud sola o con antibióticos y agar sangre

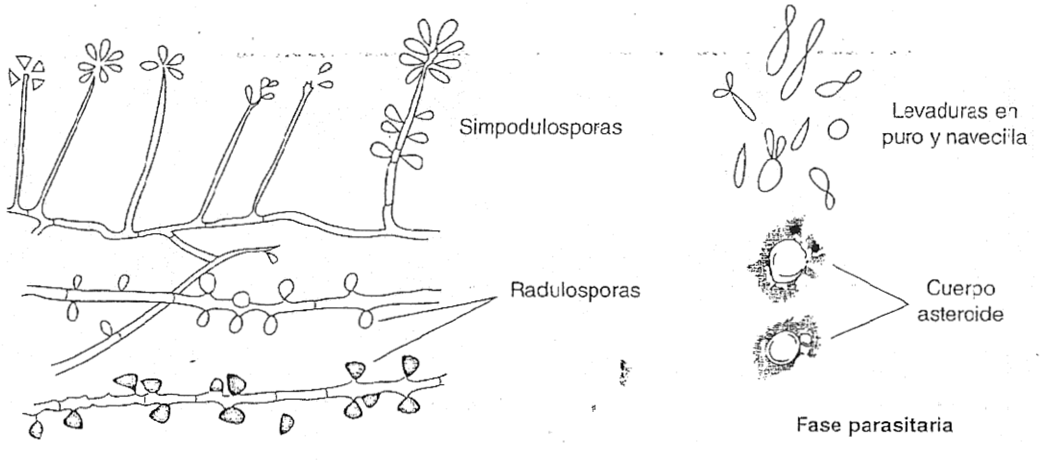


Fig. 13-11. Representación esquemática de las fases saprofítica y parasitaria de *Sporothrix schenckii.*

a la temperatura ambiente. Al principio la colonia tiene aspecto de levadura, es cremosa o un poco pigmentada y brillante, después es membranosa; algunas son color "beige" y otras tienen pigmentación variable café (marrón) o negra. En la parte central, presenta acúmulos de filamentos o coremios (figs. 13-13 y 13-14). A 35 o 37°C en agar sangre líquido o en agar cerebro-corazón crece en forma de levadura, y adopta el aspecto de colonia bacteriana de color gris o crema.

El examen microscópico de las colonias muestra hifas delgadas de 1 a 2 micras, tabicadas y ramificadas; la reproducción es por conidios acrógenos o simpodulosporas que se forman a los lados del filamento y dan la imagen típica de "duraznos en floración" (figs. 13-11 y 13-14) o son pleurógenas y nacen en un corto pedículo o esterigma, se conocen como radulosporas, al desprenderse dejan los pequeños pedículos que en conjunto recuerdan una escofina. Los conidios son hialinos o subhialinos y miden 2 por 3 a 3 por 6 micras; otros son más grandes, triangulares, pigmentados y de paredes gruesas. *Sporothrix schenckii* variedad *luriei* produce peritecios y esclerotes; no tiene la habilidad de asimilar creatina ni creatinina.

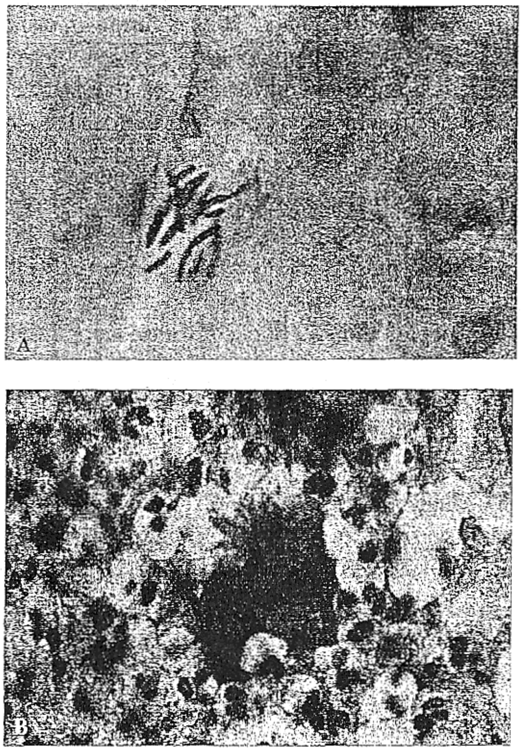


Fig. 13-12. Levaduras de *Sporothrix. A,* frotis con tinción de PAS; *B,* biopsia con tinción de PAS.

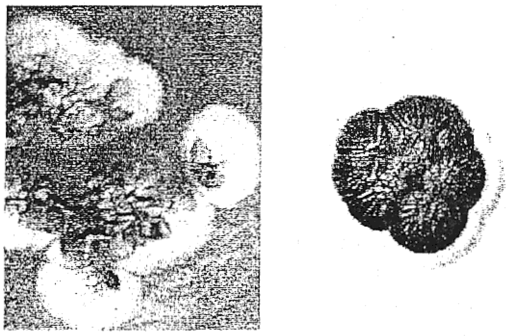


Fig. 13-13. *S. schenckii,* aspectos de la colonia.

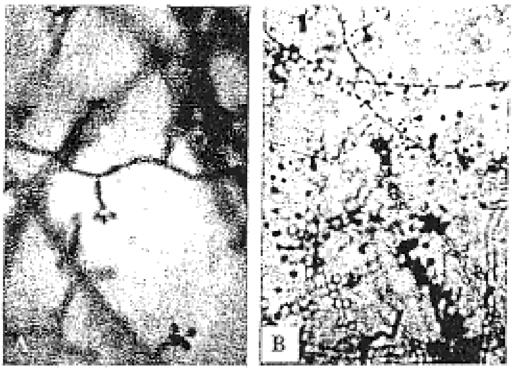


Fig. 13-14. *S. schenckii. A*, simpodulosporas; *B*, radulosporas.

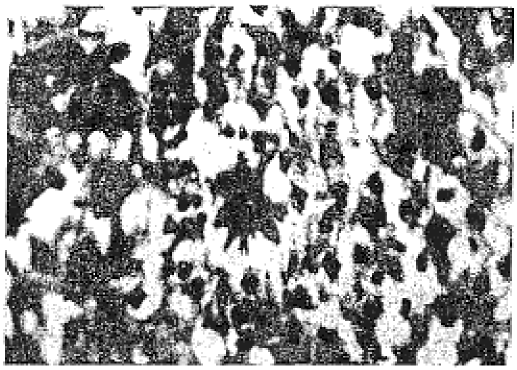


Fig. 13-15. Cuerpo asteroide esporotricósico, levadura central y radiaciones PAS-positivas.

Las colonias obtenidas a 35 a 37°C son levaduras redondas, ovales o en forma de cigarro (puro). Su principal característica fisiológica es la exigencia de tiamina.

Datos histopatológicos

En casos verrugosos crónicos, puede haber hiperplasia seudoepiteliomatosa con formación de microabscesos o ulceración del epitelio. El granuloma se caracteriza por una zona central o supurativa crónica con polimorfonucleares, a veces verdaderos microabscesos con necrosis, con algunas células plasmáticas o linfocitos. Hay una zona media o tuberculoide con linfocitos, células epitelioides y células gigantes tipo Langhans y una capa externa o sifiloide formada por células plasmáticas, linfocitos y fibroblastos, con neoformación vascular. Puede presentarse sólo alguna de estas zonas o entremezclarse.

Con tinciones de PAS, Gram y Grocott e incluso con hematoxilina y eosina, puede ponerse de manifiesto el parásito como células levaduriformes (66%) con forma de puro o navecilla de 3 a 5 micras de diámetro (figs. 13-11 y 13-12). Se han observado grandes cantidades de estos elementos en microabscesos en pacientes tratados previamente con glucocorticoides. Los cuerpos asteroides son escasos (18%), de los cuales el característico de esporotricosis está constituido por una levadura redondeada u oval de 3 a 6 micras, basófila y rodeada de espículas eosinófilas en forma de estrella como de 10 a 12 micras de diámetro (fig. 13-15). La levadura central se tiñe con PAS y las radiaciones son ligeramente PAS-positivas. Este cuerpo parece indicar resistencia (reacción antígeno-anticuerpo) y es la expresión del fenómeno de Splendore-Hoeppli. Con metenamina de plata, se tiñe de negro.

Esporotricosis experimental

El agente no es muy patógeno, pero son sensibles a la enfermedad: ratas, ratones y cricetos (cobayos); éstos se inoculan por vía intraperitoneal o intratesticular, y presentan peritonitis u orquitis con gran cantidad de parásitos en forma de levaduras, independientemente de las formas inoculadas. Los modelos animales sugieren que puede haber resistencia adquirida. Hay activación de células T y secreción extracelular de proteasa.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción se realiza con 0.10 ml del antígeno conocido como esporotricina, complejo peptidopolisacárido constituido por ramnomananas y que estimula inmunidad celular; la lectura se hace a las 24 a 48 horas y se considera positiva una induración > 5 mm (fig. 13-16). Existen tres tipos de esporotricinas (fig. 13-17):

1. **Clásica o metabólica.** Extracto peptidopolisacárido (poliósido) producto del metabolismo del hongo y obtenido a 37°C de la fase levaduriforme o a 28°C de la fase micelial. La primera es más sensible y tiene valor epidemiológico; la segunda se utiliza para los mismos fines y para diagnóstico.
2. **Celular.** Es una suspensión del hongo en fase de levadura o de conidios, y se usa para fines epidemiológicos.

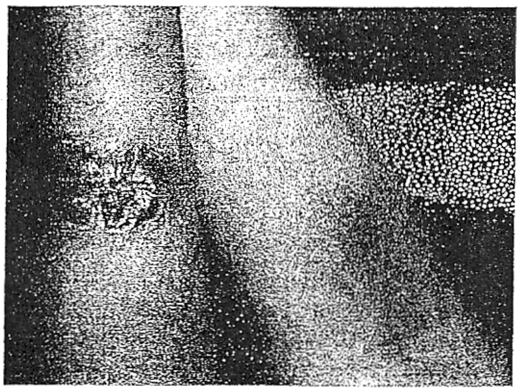


Fig. 13-16. Esporotricosis en placa fija y respuesta positiva a esporotricina en antebrazo contralateral.

3. Somática. Se extrae de las células fúngicas y se emplea en investigación.

En presencia de lesiones clínicas, la esporotricina es diagnóstica en un alto porcentaje de los casos. Las pruebas positivas perduran por años en sujetos que viven en zonas endémicas; un resultado positivo en personas sin antecedentes de enfermedad sugiere contacto previo con *Sporothrix*, probablemente por vía pulmonar, por lo que es útil en estudios epidemiológicos. La intradermorreacción con antígeno polisacárido metabólico de la fase micelial tiene más especificidad que la de la fase levaduriforme, pero suele tornarse negativa después de un tiempo de la curación de la esporotricosis.

Algunos autores consideran que la prueba cutánea es de baja especificidad, ya que las preparaciones de esporotricina tienen variaciones antigénicas que dependen del crecimiento fúngico. Hay reacción cruzada con los antígenos de *Ceratocystis* (*Ophiostoma*) por la presencia de manorramnosa. En pacientes anérgicos, la intradermorreacción quizá sea negativa, independientemente del tipo de esporotricina.

Las pruebas serológicas no están al alcance de todos, y las disponibles no son satisfactorias por su falta de sensibilidad y especificidad; la de aglutinación de látex, es sensible y específica en 100%; la inmunodifusión es positiva en 80%; la fijación del complemento es positiva en 40%. También se practican pruebas de inmunoelectroforesis e inmunoelectrotransferencia (Western blot). La respuesta serológica es diferente en enfermedad cutánea o extracutánea. En líquido cefalorraquídeo (LCR), se pueden detectar anticuerpos en las modalidades sistémicas.

También se llevan a cabo pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta; las técnicas de anticuerpos fluorescentes son altamente específicas en comparación con las tinciones tradicionales (88 a 100%). Se han descrito también pruebas de inmunohistoquímica; en algunos estudios, la inmunoperoxidasa ha sido más demostrativa que la inmunofluorescencia.

Las alteraciones radiográficas en pulmones, huesos y articulaciones son inespecíficas; en pulmones, puede haber afección difusa, adenopatías y nódulos o cavitación, sobre todo de lóbulos superiores.

Por análisis del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del DNA mitocondrial (mtDNA), se han informado métodos útiles para identificación, taxonomía, tipificación y epidemiología de *S. schenckii*. Los aislamientos fueron clasificados en 14 tipos de mtDNA (1 a 14) y basados en patrones mtDNA (RFLP) con HaeIII se integran en grupo A y grupo B. Luego se agregaron 10 nuevos tipos (tipos

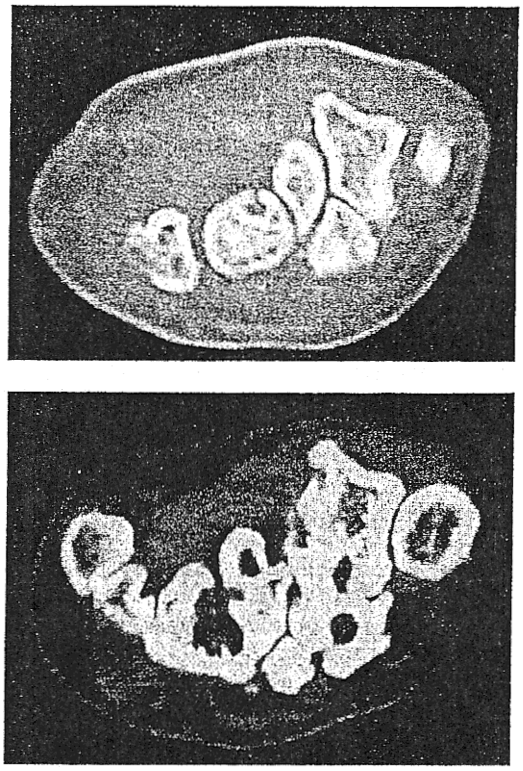


Fig. 13-17. Esporotricosis osteoarticular con osteólisis progresiva (TAC).

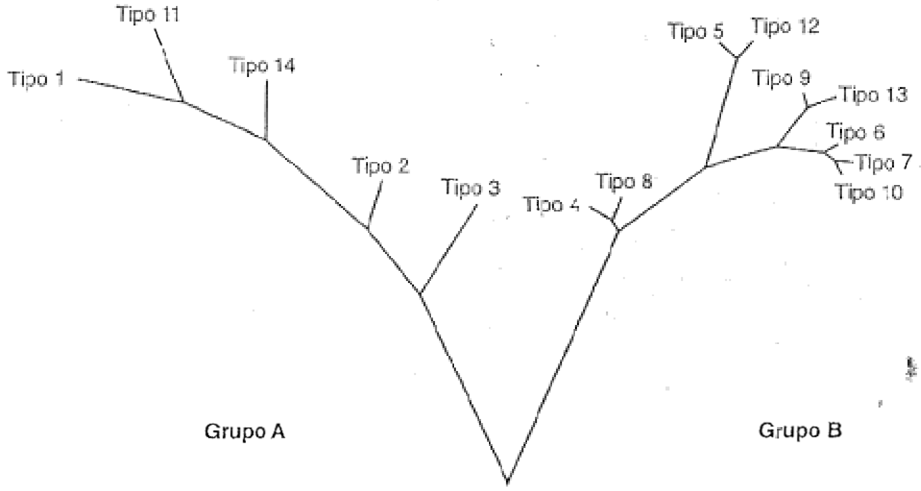


Fig. 13-18. Árbol filogenético de *Sporothrix schenckii*. (Modificada de Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M et al. J Med Vet Mycol 1996;34:71-73.)

15 a 24). Los tipos 1, 2, 3, 11 y 14 fueron acomodados en el grupo A y los tipos 4 a 10, 12 y 13 en el grupo B; los tipos 4, 8, 5, 12, 9 y 13, 6, 7, 10 están muy cercanos unos de otros. El tipo 3 se ha dividido en dos subtipos, 3A y 3B. Estudios recientes mostraron la frecuencia alta del tipo 14 en Latinoamérica y se agregaron los tipos 25 a 30, y luego 31 y 32. Estos resultados sugieren que los aislamientos en Norteamérica (Estados Unidos y México), Sudamérica (Argentina, Brasil, Venezuela) y Costa Rica pertenecen al grupo A y, en Japón, al B (fig. 13-18). El análisis de mtDNA ha permitido colocar a *Ceratocystis* en *Ophiostoma* y considerar a *S. schenckii* variedad *luriei* como una especie diferente. En los casos tipificados en México, hay cierta congruencia de tipos y patrón epidemiológico, y se ha descrito un tipo 3D que podría relacionarse con la gravedad y la localización extracutánea, pero con RAPD-DNA no se ha encontrado correlación entre el tipo molecular y las formas clínicas.

Diagnóstico diferencial

Tularemia, leishmaniasis, tuberculosis o micobacteriosis gomosas linfangíticas en especial por *M. marinum*, tuberculosis verrugosa, articular y ósea, complejo cutáneo nervioso en lepra tuberculoide, nocardiosis primaria cutánea o micetoma (figs. 12-3, 12-4 y 12-14, cap. 12), cromoblastomicosis (fig. 14-9, cap. 14). Los cultivos pueden confundirse con los de otros hongos dematiáceos.

Complicaciones

En formas verrugosas, linfostasis, y en casos muy crónicos, carcinoma espinocelular (fig. 13-19).

Tratamiento

De elección el yoduro de potasio (KI); se desconoce el mecanismo de acción pues éste sólo actúa *in vitro* a altas concentraciones; al parecer estimula la proteólisis, el sistema de mieloperoxidasa, o el sistema leucocitario, favoreciendo

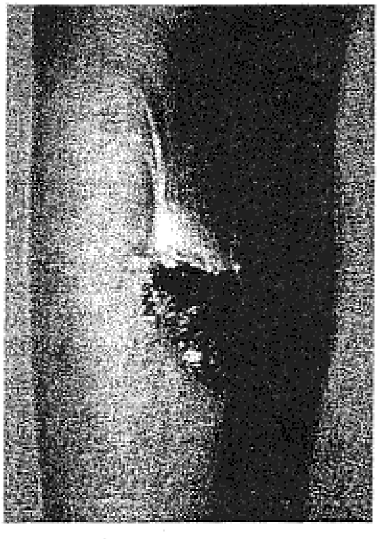


Fig. 13-19. Epitelioma espinocelular en cicatriz de esporotricosis.

la fagocitosis. Las formas cutáneas, sobre todo las localizadas, responden bien con 3 a 6 g/día por vía oral divididos en tres dosis durante dos a cuatro meses en adultos; en niños, se proporciona 50 o 33% de la dosis. Con la preparación de 20 g en 300 ml de agua destilada, cada cucharada sopera tiene aproximadamente 1 g. También se usan soluciones saturadas en dosis progresivas de cinco a seis gotas al día en tres dosis. Cada semana se aumentan cinco gotas hasta llegar a 25 o 40 gotas en menores de 10 años de edad y hasta 40 o 50 gotas en adultos. Se mantiene por 6 a 12 semanas. Recientemente se ha propuesto la aplicación tópica de KI en crema al 10% en pacientes con intolerancia gástrica o en embarazadas (Campbell).

La intolerancia al yodo (náusea, vómito, gastritis, rinitis, faringoamigdalitis, bronquitis, exantema y edema laríngeo) cede al suspender el compuesto; también puede haber exantema acneiforme, ampollas y eritema nudoso.

La toxicidad por potasio se manifiesta por confusión, arritmia, adormecimiento de manos o debilidad general; tienen mayor riesgo de toxicidad los pacientes con insuficiencia renal, en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o diuréticos ahorradores de potasio. El KI puede ocasionar hipotiroidismo por suspensión de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto de Wolff-Chaikoff), el exceso de yodo podría llevar a tirotoxicosis (efecto de Jod-Basedow) y casi nunca a una tiroiditis aguda manifestada por dolor y aumento de la glándula tiroides. No debe darse a madres lactando ni a embarazadas por el riesgo de ocasionar hipotiroidismo congénito y muerte fetal. Antes de la prescripción del KI, es conveniente investigar antecedentes de enfermedad tiroidea o autoinmunitaria. Ante efectos adversos graves, se debe suspender el KI con lo cual habitualmente remiten, incluso el hipotiroidismo en el transcurso de un mes (cap. 35).

Algunos enfermos mejoran con la aplicación de calor local, sea agua caliente o "*pocket warmers*". En formas extracutáneas, anfotericina B, 0.5 a 3 g en total por vía intravenosa y de manera progresiva (cap. 35); se puede usar sola o junto con otros fármacos, como 5-fluorocitosina. En modalidades sistémicas, también se debe considerar la posibilidad de utilizar anfotericina B liposomal y de complejos lipídicos.

Una alternativa es proporcionar griseofulvina, esporotricina en dosis progresivas, trimetoprim con sulfametoxazol (160/400 mg cada 12 horas) o los imidazoles orales, como ketoconazol, 400 mg/día; itraconazol, 200 mg diarios, o fluconazol, 150 mg en dosis diarias; todos durante tres, cuatro o seis meses. En Japón, la dosis diaria de itraconazol es de 100 mg en adultos y 50 mg en niños con buenos resultados; en México, se han utilizado dosis más altas. Para prevenir cicatrices queloides, es posible utilizar prednisona, 15 a 25 mg/día, varias semanas. También es eficaz la terbinafina a dosis de 250 a 500 mg, incluso 1 g/día, durante tres a seis meses; se recomienda proporcionarla un mes más después de la curación clínica.

En SIDA, se ha usado con éxito el itraconazol. La infección puede suprimirse, pero no curarse; es necesario mantener terapéutica antifúngica de por vida para evitar la recurrencia.

Pronóstico

Es benigno en formas cutáneas localizadas, a veces puede ser incapacitante; las presentaciones linfangíticas y, sobre todo, fijas llegan a curar solas. Modalidades infrecuentes permanecen latentes o son letales.

Prevención

Evitar traumatismos con vegetales o usar medidas de protección, evitar arañazos o mordeduras de roedores y lavar y desinfectar de inmediato las heridas; sustituir el empaque natural de la alfarería y cerámica por otro tipo de material sintético.

Bibliografía

Al-Tawfiq JA, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and Sporothrix schenckii fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis, 1998;26(6):1403-1406.

Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. México: Interamericana-McGraw-Hill, 2005:416-421.

Arenas R, Miller D, Campos P. Epidemiological data and molecular characterization (mtDNA) of *Sporothrix schenckii* in 13 cases from the Mexican Republic. Int J Dermatol, 2006;33:295-299.

Barba-Rubio J, López-Martínez R. Estudio de 50 pacientes con esporotricosis. Evaluación clínica y de laboratorio. Gac Méd Méx, 2001;137(2):111-116.

Berbee ML, Taylor JW. 18S ribosomal RNA gene sequence characters place the human pathogen *Sporothrix schenkii* in the gene Ophiostoma. Exp Mycol, 1992;16:87-91.

Bclao F, Podzamczer D, Ventin M, et al. Efficacy of acute phase and maintenance therapy with itraconazole in an AIDS patient with sporotrichosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994;13(7):609-612.

Campos P, Arenas R, Kawasaki M. *Sporothrix schenckii* type 3D (mtDNA RFLF). Report of an osteoarticular case. J Dermatol, 2006;4:295-299.

Coles FB, Schuchat A, Hibbs JR et al. A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss. Am J Epidemiol, 1992;136:475-487.

Conti-Díaz IA, Civila E, Gezuele E et al. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. Mycoses, 1992;35:153-156.

Espinosa-Texis A, Hernández-Hernández F, Lavalle González-Ochoa A, Soto-Figueroa A. Polisacáridos del *Sporotrichum schenckii*. Datos inmunológicos. Intradermorreacciones en el diagnóstico de la esporotricosis. Rev Inst Salub Enf Trop (Méx), 1947;8:143-153.

Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Matsumoto T, Padhye AA, Mendoza M, Negroni R. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in North and South America. Mycopathologia, 1998;142:115-118.

Ishizaki H, Kawasaki M, Aoki M, Miyaji M, Nishimura K, García-Fernández JA. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in Costa Rica. J Med Vet Mycol, 1996;34(1):71-73.

Jin XL, Zhang HD. Mother and child cases of sporotrichosis infection. Mycoses, 1990;33:33-36.

Kauffman CA. Sporotrichosis. Clin Infect Dis, 1999; 29(2):231-237.

Kostman JR, Di Nubile MJ. Nodular lymphangitis: A distinctive but often unrecognized syndrome. Ann Intern Med, 1993;118(11):883-888.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:702-729.

Lavalle P, Mariat F. Sporotrichosis. Bull Inst Pasteur, 1983;81:295-322.

Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: A treatment update. J Antimicrob Chemother, 1999;43(3):321-331.

Loureiro CV, Penha Y, Lopes-Bezerra LM. Concanavalin A-binding cell wall antigens of *Sporothrix schenckii*: A serological study. Medical Mycology, 2000;38:1-7.

Marques SA, Pires de Camargo KM, Haddad-Junior V et al. Human sporotrichosis: Transmited by feline. An Bras Dermatol, 1998;73(6):559-562.

Mayorga JA, Barba-Rubio J, Muñoz VF et al. Esporotricosis en el Estado de Jalisco, estudio clínico-epidemiológico. Dermatol Rev Mex, 1997;41(3):105-108.

Mayorga JA, Tarango-Martínez V, Barba-Rubio J. Esporotricosis, 100 años después. Dermatol Rev Mex, 1999;43(Suppl):522-529.

Mesa-Arango AC, Reyes-Montes MR et al. Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical from sporotrichosis. J Clin Microbiol, 2002;3004-3011.

Mora-Cabrera M, Alonso RA, Ulloa-Arvizu R et al. Analysis of restriction profiles of mitochondrial DNA from *Sporothrix schenckii*. Medical Mycology, 2001;39:339-344.

Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Case report Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan [Letter]. Mycoses, 1999;42(9-10):571-576.

Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Sporotrichosis successfully treated with itraconazol in Japan. Mycoses, 1999;42:571-576.

Pérez A. Terbinafine: Broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic and parasitic diseases. Mycoses, 1999;42(Suppl 2):11-14.

Reed KD, Moore FM. Zoonotic transmission of sporotrichosis. Case report and review. Clin Infect Dis, 1993;16:384-387.

Restrepo A. Treatment of tropical mycoses. J Am Acad Dermatol, 1994;31(3 Pt 2):S91-S102.

Saúl A. Sporotrichosis. In: Jacobs PH, Nall L (eds). Antifungal drug therapy. New York, Basel: Marcel-Dekker, 1990:53-59.

Schell WA. Agents of chromoblastomycosis and sporotrichosis. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. London: Arnold, 1998;4:315-336.

Schubach TM, Schubach A, Okamoto T et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). J Am Vet Med Assoc, 2004;224:1623-1629.

Severo LC, Festugato M, Bernardi C, Londero AT. Widespread cutaneous lesions due to *Sporothrix schenckii* in a patient under a long-term steroids therapy. Res Inst Med Trop Sao Paulo, 1999;41(1):59-62.

Yelverton ChB, Stetson CL, Bang EH et al. Fatal sporotrichosis. Cutis, 2006;78:253-256.

14

Cromoblastomicosis*

Antes que en seres humanos, en 1910, Carini, en Brasil, describió el parásito en los pulmones y riñones de una rana. En 1911, Alexandrino Pedroso, en Sao Paulo, observó el primer caso en seres humanos y le llamó blastomicosis negra. En 1912, Brumpt conoció al paciente anterior y tomó material para su estudio. En 1914, Rudolph, sin describir el origen fúngico, informó un caso en Minas Gerais, Brasil, con el nombre de "figueira". Sin embargo, hasta 1920, Pedroso y Gomes publicaron el caso del enfermo original junto con tres casos más y, en 1922, Brumpt en su "Précis de Parasitologie" llamó al microorganismo causal *Hormodendrum pedrosoi*.

En 1915, Lane y Medlar, en Boston, hicieron realmente las primeras publicaciones; se trataba de un individuo de Nueva Inglaterra que presentaba lesiones verrugosas en un pie y trabajaba como estibador en barcos procedentes de Brasil. Thaxter denominó *Phialophora verrucosa* al hongo aislado. Medlar llamó a los elementos parasitarios "*sclerotic cells*" por su consistencia dura, y por una deformación terminológica se conocieron después como esclerotes. En 1922, Terra, Torres, Fonseca y Arêa Leão acuñaron el término de "cromoblastomicosis".

En 1927, Montpellier y Catanei estudiaron en Argelia un paciente con metástasis y designaron al hongo: *Hormodendrum algeriensis*. En 1932, Langeron denominó a los elementos parasitarios, células fumagoides. En 1933, Wilson, Holse y colaboradores, en Texas, informaron el segundo caso en Estados Unidos.

En 1935, Moore y Almeida propusieron el término cromomicosis porque el prefijo "blasto" significa gemación; Ajello consideró conveniente restituir el término cromoblastomicosis para referirse a la dermatitis verrugosa ocasionada por hongos negros.

En 1936, Carrión, de Puerto Rico, describió *H. compactum*; en ese mismo año, Negroni estudió el primer caso en Argentina y propuso el género *Fonsecaea* para incluir a *Hormodendrum* y *Acrotheca*. En 1937, Conant demostró que *Phialophora verrucosa* era lo mismo que *Cadophora americana*. En Cuba, Sordo Cuervo informó el primer caso en 1912 pero su informe no estaba bien documentado y fue hasta 1941 que se logró identificar la cepa como un *Fonsecaea pedrosoi*. En este país, en 1998, Simon, Moya y Abreu comunicaron 49 casos en ocho años.

En 1954, Senck encontró la enfermedad en Finlandia, en personas que frecuentaban baños sauna y en sujetos con cicatrices por aplicación de diversos instrumentos y sanguijuelas. En 1946, Simson aisló *F. pedrosoi* variedad *cladosporium* y, en 1954, Trejos le denominó *Cladosporium carrionii*. En 1972, Borelli identificó *Acrotheca aquaspersa*, luego fue transferida a *Rhinocladiela* o a *Ramichloridium cerophilum* (De Hoog, 1977). En 1982, este mismo autor aisló *Botryomyces coespitosus*. En 1983, Bopp y Vetoratto publicaron una nueva especie, *Taeniolella boppi*. En 1973, Bopp y Bernardi en Brasil investigaron 130 casos y, en el año 2001, Minotto y colaboradores informaron las características clínicas y epidemiológicas de 100 casos en Rio Grande do Sul, observados de 1963 a 1998.

En 1940, Martínez Báez, mediante estudio histopatológico, hizo la primera observación en

---

* Hay la tendencia en llamar cromomicosis a las enfermedades producidas por hongos negros. El término cromoblastomicosis debe reservarse para la forma verrugosa clásica y el de feohifomicosis, para otros cuadros clínicos producidos por dematiáceos (cap. 31).

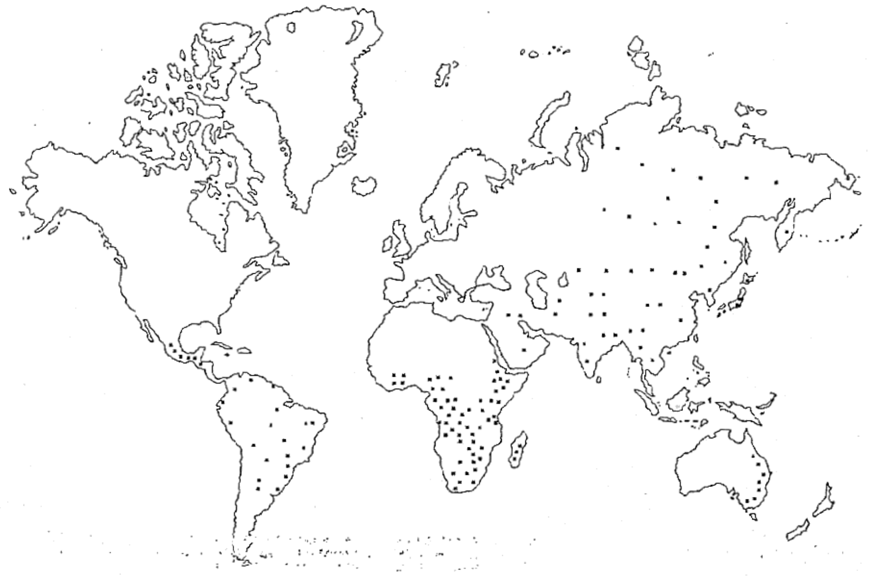


Fig. 14-1. Distribución geográfica de la cromoblastomicosis.

México en un individuo de Zacatecas. En 1941, González Ochoa identificó al hongo como *F. pedrosoi* variedad *cladosparioides*. En 1944, Latapí informo el segundo caso en un paciente de Sinaloa (fig. 1-9, cap. 1). En 1963, Lavalle hizo una excelente revisión de la enfermedad al escribir el capítulo de cromomicosis en la obra de Jadassohn, publicada en Alemania. En 1970, González Ochoa comunicó la curación de cromomicosis con dosis altas de 5-fluorocitosina (fig. 1-11, cap. 1).

En 1978, Lara, bajo la tutela de González Ochoa, recopiló 95 casos en México y, en 1980, Lavalle se refirió a 126 casos confirmados en el país (fig. 1-16).

Sinonimia

Cromomicosis, dermatitis verrugosa, enfermedad de Pedroso y Lane, enfermedad de Fonseca.

Definición

Micosis subcutánea ocasionada por hongos pigmentados de la familia Dematiaceae, principalmente de los géneros *Fonsecaea*, *Phialophora* y *Cladophialophora*. Afecta piel y tejido celular; se localiza en extremidades, especialmente inferiores y sobre todo en el pie. Se caracteriza por nódulos, verrugosidades y atrofia, de evolución crónica. El parásito se presenta como células fumagoides o muriformes (esclerotes de Medlar).

Datos epidemiológicos

Es de distribución mundial; predomina en clima tropical y subtropical (80%) (fig. 14-1). Hasta 1972, se habían informado 1 800 casos en el mundo; en Costa Rica, se registra un caso por cada 24 000 habitantes, y en Madagascar, un caso por cada 480 habitantes. En México, ocupa el tercer lugar entre las micosis profundas (6%).

Se observa en cualquier grupo étnico, se ha encontrado en India, Burma, Sri Lanka, Indonesia, Australia, Finlandia, este de Alemania, Rumania, antigua Checoslovaquia, Rusia, Madagascar; en Asia, en Japón, China, Filipinas y Malasia, y en América. Afecta preferentemente adultos de 30 a 60 años de edad (67%). Predomina en varones (70 a 91%). Es infrecuente en mujeres (9%) o en menores de 15 años de edad. En Japón, afecta a ambos sexos por igual; en Sudáfrica predomina en mujeres y, en Brasil, la relación varón:mujer es de 4:1. Predomina en el medio rural y en campesinos (80%), sobre todo si andan descalzos o usan sandalias (huaraches). No se transmite de una persona a otra.

La infección natural se encuentra en perros, gatos, caballos, ranas, sapos y lobos marinos (*Bufo marinus*).

Fonsecaea pedrosoi es el agente de mayor importancia en zonas tropicales y húmedas de América. Hay una frecuencia relativamente alta en la población rural de Centroamérica (Costa Rica), así como en Brasil (96% en Rio Grande do Sul), Colombia, Ecuador, Bolivia, Argentina, Cuba, Puerto Rico y República Dominicana.

Es la especie observada más a menudo en México, especialmente en Veracruz (40%), Oaxaca (13%), Chiapas (11%), Hidalgo (9%), Tabasco y Sinaloa. La zona endémica de mayor importancia es la Huasteca, región que incluye muchos valles y ríos, temperatura de 20 a 25°C y precipitaciones pluviales de 800 a 1 600 milímetros.

Cladosporium carrionii se encuentra en zonas áridas y semiáridas, como los estados de Lara, Falcón, Barquisimeto y Maracaibo en Venezuela; también se observa en Australia, Madagascar, Sudáfrica, y en México, en Puebla.

Fonsecaea compacta se ha aislado menos de una docena de veces a escala mundial.

Phialophora verrucosa se encuentra en tierras bajas, en las mismas condiciones que *F. pedrosoi* o en climas más fríos; sólo se ha aislado una vez en México. Hay casos comunicados en Brasil, Moscú, Finlandia, Japón y otras partes.

Etiopatogenia

Los agentes causales son hifomicetos (*Hyphomycetes*) de la familia Dematiaceae que viven como saprófitos del suelo y los vegetales (fig. 14-2); incluso se han aislado en madera transportada a otros sitios diferentes al lugar de origen y en baños sauna. Contienen melanina en sus células por lo que se llaman hongos negros o feoides.

La clasificación y la nomenclatura de los hongos causales ha sido cambiante y controvertida; todavía no hay acuerdo unánime respecto de la taxonomía.

Phialophora verrucosa (Thaxter y Medlar, 1915).

Fonsecaea pedrosoi ([Brumpt, 1922] Negroni, 1936).

Fonsecaea compacta (Carrión, 1935).

Cladosporium (*Cladophialophora*) *carrionii* (Trejos, 1954).

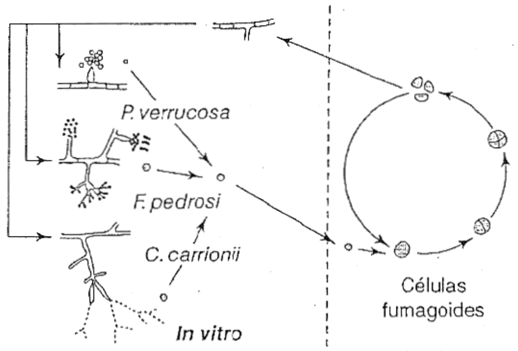


Fig. 14-2. Representación esquemática de las formas de reproducción *in vitro* y células fumagoides *in vivo* en cromoblastomicosis. (Modificada de Drouhet E. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

Rhinocladiella (*Acrotheca*) *aquaspersa* ([Borelli, 1972] Schnell, McGinnis, Borelli, 1983).

Wangiella (*Exophiala*) *dermatitidis* ([Kano] McGinnis, 1977).

También se han considerado como agentes de cromoblastomicosis:

Exophiala jeanselmei ([Langeron] McGinnis y Padhye, 1977).

Exophiala (*Phialophora*) *spinifera* ([Nielsen y Conant, 1968] McGinnis, 1977, Barba-Gómez et al, 1992, Padhye et al, 1996).

Cladophialophora arxis (Tintelnot et al, 1995).

Phaeosolera dematioides (McGinnis, Mckenzie y Connole, 1985).

Botryomyces caespitosus (De Hoog-Rubio, 1982).

Sporothrix schenckii variedad *luriei* (Padhye et al., 1992).

Algunos consideran que *R. aquaspersa* es una variedad de *Fonsecaea*; para otros, *Rhinocladiella* y *Fonsecaea* son sinónimos. Por análisis de subunidades de ácido ribonucleico (RNA) se ha propuesto reclasificar a *C. carrionii* como *Cladophialophora carrionii* (véase más adelante Biología molecular).

Los agentes causales son hongos negros con bajo poder patógeno, termosensibles a 40 a 42°C. Es probable que predisponga la desnutrición y proteja el estado hormonal, pues la enfermedad es más frecuente en personas de estado socioeconómico bajo y muy escasa en mujeres; se ha pensado también en una susceptibilidad genética (HLA A29) y una inmunosupresión parcial frente a antígenos fúngicos. Las personas con defectos en el sistema inmunitario se pueden considerar sujetos de riesgo.

El microorganismo penetra a través de un traumatismo cutáneo, se desarrolla localmente, se extiende por contigüidad y casi nunca por vía linfática o hematógena. Estos hongos se comportan como dimorfos y en su fase parasitaria se manifiestan como células fumagoides que, según algunos autores, es un estado intermedio entre hifas y levaduras, pues dichas células se multiplican por división directa y emiten filamentos (figs. 14-2 y 14-3). Las células fumagoides son una forma parasitaria de adaptación y conservan viabilidad muy prolongada *in vitro*, lo que explicaría el periodo prolongado de incubación y la dificultad para la curación. Este dimorfismo parece depender de la resistencia relativa del huésped, y también de la presencia de iones de calcio. *Sporothrix schenckii* variedad *luriei* produce *in vivo* estructuras parasitarias muy similares a células fumagoides, por lo que se ha considerado agente de cromoblastomicosis (cap. 13).

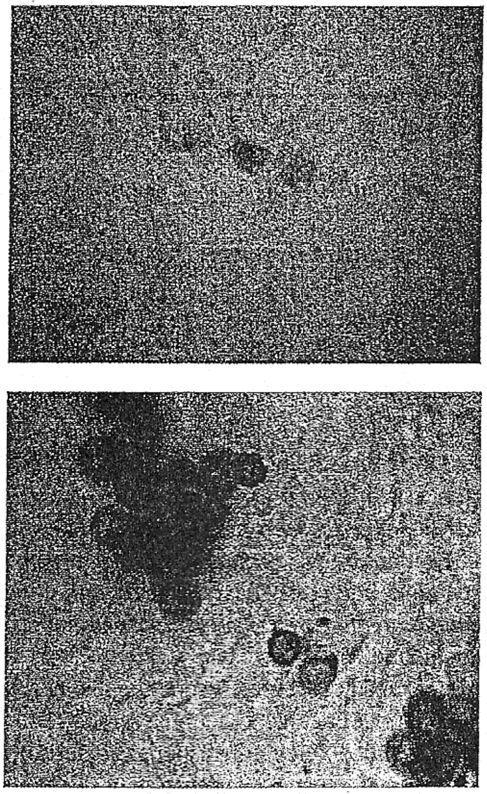


Fig. 14-3. Células fumagoides, examen directo (KOH 40×).

En estudios de investigación, se ha sugerido que los polimorfonucleares son importantes en los mecanismos de defensa. También se ha demostrado que la incubación de *F. pedrosoi* con suero activa la vía alterna del complemento; aparece C5a, anafilotoxina quimiotáctica que origina migración de neutrófilos, que destruyen a los hongos. En los tejidos, se han hallado valores altos de piridolina que parecen llevar a fibrosis de la colágena.

Se ha señalado que la cromoblastomicosis y la feohifomicosis son la expresión de una gama de modalidades clínicas ocasionada por dematiáceos, y el reflejo de una interacción dinámica entre huésped y parásito.

Clasificación

Nodular.
Verrugosa o vegetante.
Tumoral.
En placa o psoriasiforme.
Cicatrizal.
Elefantiásica.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación; seguramente dura meses. La dermatosis suele ser unilateral y asimétrica, afecta extremidades inferiores (54 a 80%), sobre todo el pie (fig. 14-4), y en ocasiones otras áreas expuestas, como manos, antebrazos y brazos (18%) (figs. 14-5 y 14-6); casi nunca es diseminada (2%); se han observado casos localizados a tórax, abdomen, nalgas e incluso cabeza y cara (figs. 14-7 y 14-8).

La lesión inicial es una pápula o nódulo eritematoso no pruriginoso, que se extiende lentamente a los tejidos vecinos y aparecen nuevas lesiones en meses o años. Con el tiempo se observan nódulos eritematosos o del color de la piel, placas verrugosas con descamación intensa o lesiones vegetantes y húmedas (figs. 14-4 y 14-5). El tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros o puede afectar todo un segmento. Los bordes son activos y quizás aparezca atrofia central; entonces la piel se torna acrómica con aspecto de "papel de cigarrillo".

La infección natural se encuentra en perros, gatos, caballos, ranas, sapos y lobos marinos (*Bufo marinus*).

Fonsecaea pedrosoi es el agente de mayor importancia en zonas tropicales y húmedas de América. Hay una frecuencia relativamente alta en la población rural de Centroamérica (Costa Rica), así como en Brasil (96% en Rio Grande do Sul), Colombia, Ecuador, Bolivia, Argentina, Cuba, Puerto Rico y República Dominicana.

Es la especie observada más a menudo en México, especialmente en Veracruz (40%), Oaxaca (13%), Chiapas (11%), Hidalgo (9%), Tabasco y Sinaloa. La zona endémica de mayor importancia es la Huasteca, región que incluye muchos valles y ríos, temperatura de 20 a 25°C y precipitaciones pluviales de 800 a 1 600 milímetros.

Cladosporium carrionii se encuentra en zonas áridas y semiáridas, como los estados de Lara, Falcón, Barquisimeto y Maracaibo en Venezuela; también se observa en Australia, Madagascar, Sudáfrica, y en México, en Puebla.

Fonsecaea compacta se ha aislado menos de una docena de veces a escala mundial.

Phialophora verrucosa se encuentra en tierras bajas, en las mismas condiciones que *F. pedrosoi* o en climas más fríos; sólo se ha aislado una vez en México. Hay casos comunicados en Brasil, Moscú, Finlandia, Japón y otras partes.

Etiopatogenia

Los agentes causales son hifomicetos (*Hyphomycetes*) de la familia Dematiaceae que viven como saprófitos del suelo y los vegetales (fig. 14-2); incluso se han aislado en madera transportada a otros sitios diferentes al lugar de origen y en baños sauna. Contienen melanina en sus células por lo que se llaman hongos negros o feoides.

La clasificación y la nomenclatura de los hongos causales ha sido cambiante y controvertida; todavía no hay acuerdo unánime respecto de la taxonomía.

Phialophora verrucosa (Thaxter y Medlar, 1915).

Fonsecaea pedrosoi ([Brumpt, 1922] Negroni, 1936).

Fonsecaea compacta (Carrión, 1935).

Cladosporium (*Cladophialophora*) *carrionii* (Trejos, 1954).

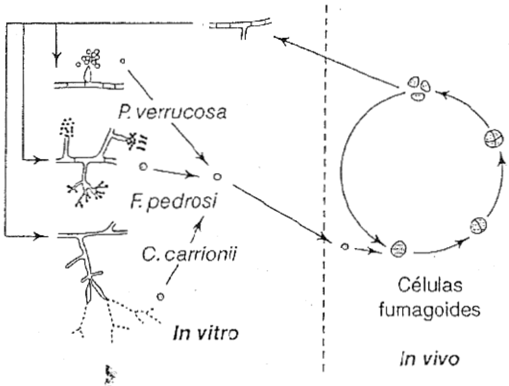


Fig. 14-2. Representación esquemática de las formas de reproducción *in vitro* y células fumagoides *in vivo* en cromoblastomicosis. (Modificada de Drouhet E. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

Rhinocladiella (*Acrotheca*) *aquaspersa* ([Borelli, 1972] Schnell, McGinnis, Borelli, 1983).

Wangiella (*Exophiala*) *dermatitidis* ([Kano] McGinnis, 1977).

También se han considerado como agentes de cromoblastomicosis:

Exophiala jeanselmei ([Langeron] McGinnis y Padhye, 1977).

Exophiala (*Phialophora*) *spinifera* ([Nielsen y Conant, 1968] McGinnis, 1977, Barba-Gómez et al, 1992, Padhye et al, 1996).

Cladophialophora arxis (Tintelnot et al, 1995).

Phaeosolera dematioides (McGinnis, Mckenzie y Connole, 1985).

Botryomyces caespitosus (De Hoog-Rubio, 1982).

Sporothrix schenckii variedad *luriei* (Padhye et al., 1992).

Algunos consideran que *R. aquaspersa* es una variedad de *Fonsecaea*; para otros, *Rhinocladiella* y *Fonsecaea* son sinónimos. Por análisis de subunidades de ácido ribonucleico (RNA) se ha propuesto reclasificar a *C. carrionii* como *Cladophialophora carrionii* (véase más adelante Biología molecular).

Los agentes causales son hongos negros con bajo poder patógeno, termosensibles a 40 a 42°C. Es probable que predisponga la desnutrición y proteja el estado hormonal, pues la enfermedad es más frecuente en personas de estado socioeconómico bajo y muy escasa en mujeres; se ha pensado también en una susceptibilidad genética (HLA A29) y una inmunosupresión parcial frente a antígenos fúngicos. Las personas con defectos en el sistema inmunitario se pueden considerar sujetos de riesgo.

El microorganismo penetra a través de un traumatismo cutáneo, se desarrolla localmente, se extiende por contigüidad y casi nunca por vía linfática o hematógena. Estos hongos se comportan como dimorfos y en su fase parasitaria se manifiestan como células fumagoides que, según algunos autores, es un estado intermedio entre hifas y levaduras, pues dichas células se multiplican por división directa y emiten filamentos (figs. 14-2 y 14-3). Las células fumagoides son una forma parasitaria de adaptación y conservan viabilidad muy prolongada *in vitro*, lo que explicaría el periodo prolongado de incubación y la dificultad para la curación. Este dimorfismo parece depender de la resistencia relativa del huésped, y también de la presencia de iones de calcio. *Sporothrix schenckii* variedad *luriei* produce *in vivo* estructuras parasitarias muy similares a células fumagoides, por lo que se ha considerado agente de cromoblastomicosis (cap. 13).

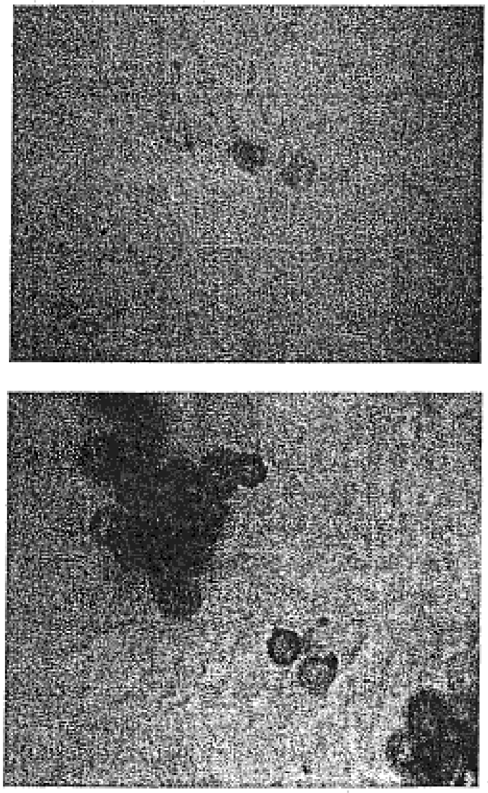


Fig. 14-3. Células fumagoides, examen directo (KOH 40×).

En estudios de investigación, se ha sugerido que los polimorfonucleares son importantes en los mecanismos de defensa. También se ha demostrado que la incubación de *F. pedrosoi* con suero activa la vía alterna del complemento; aparece C5a, anafilotoxina quimiotáctica que origina migración de neutrófilos, que destruyen a los hongos. En los tejidos, se han hallado valores altos de piridolina que parecen llevar a fibrosis de la colágena.

Se ha señalado que la cromoblastomicosis y la feohifomicosis son la expresión de una gama de modalidades clínicas ocasionada por dematiáceos, y el reflejo de una interacción dinámica entre huésped y parásito.

Clasificación

Nodular.
Verrugosa o vegetante.
Tumoral.
En placa o psoriasiforme.
Cicatrizal.
Elefantiásica.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación; seguramente dura meses. La dermatosis suele ser unilateral y asimétrica, afecta extremidades inferiores (54 a 80%), sobre todo el pie (fig. 14-4), y en ocasiones otras áreas expuestas, como manos, antebrazos y brazos (18%) (figs. 14-5 y 14-6); casi nunca es diseminada (2%); se han observado casos localizados a tórax, abdomen, nalgas e incluso cabeza y cara (figs. 14-7 y 14-8).

La lesión inicial es una pápula o nódulo eritematoso no pruriginoso, que se extiende lentamente a los tejidos vecinos y aparecen nuevas lesiones en meses o años. Con el tiempo se observan nódulos eritematosos o del color de la piel, placas verrugosas con descamación intensa o lesiones vegetantes y húmedas (figs. 14-4 y 14-5). El tamaño varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros o puede afectar todo un segmento. Los bordes son activos y quizás aparezca atrofia central; entonces la piel se torna acrómica con aspecto de "papel de cigarrillo".

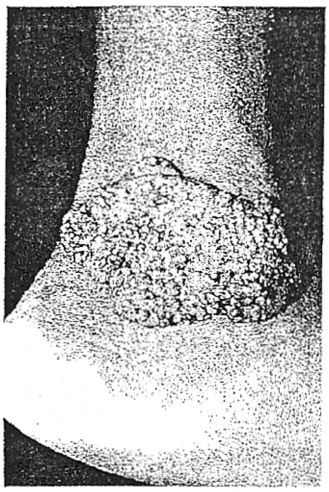


Fig. 14-4. Cromoblastomicosis, forma verrugosa.

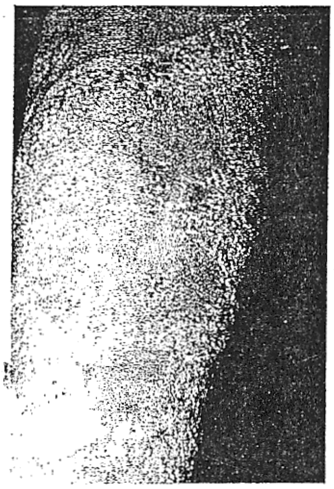


Fig. 14-6. Cromoblastomicosis, aspecto psoriasiforme.

A veces las lesiones son muy superficiales, con aspecto de placas de psoriasis; pueden ser crateriformes o tener forma de coliflor, con aspecto tumoral (fig. 14-9). Cuando se ulceran y presentan infección agregada, hay linfostasis consecutiva a fibrosis y después, elefantiasis; este aspecto se engloba dentro del síndrome del pie musgoso ("*moosy foot*"). No afecta músculos ni huesos; excepcionalmente hay periostitis y en alguna ocasión se han observado lesiones en las uñas, por contigüidad. Es infrecuente la diseminación hematógena y linfática (figs. 14-10 y 14-11). Se han considerado las siguientes presentaciones clínicas: nodular, tumoral, verrugosa, en placa y cicatrizal. La forma verrugosa es la más frecuentemente informada (53%) aunque el aspecto puede depender de la etapa de evolución. Una cuarta parte de los casos corresponde a modalidades atípicas; algunos autores incluyen una forma cerebral.

La evolución es crónica, lentamente progresiva y asintomática, aunque algunos pacientes señalan dolor y prurito, no se encuentran huellas de rascado. La mayoría consulta uno a cinco años después del inicio de la enfermedad y hay casos hasta de más de 30 años de evolución.

Estudio micológico

En el examen directo, los elementos parasitarios deben buscarse en pus, fragmentos de tejidos y, sobre todo, en las escamas que presentan "puntos negros". Se utiliza hidróxido de potasio al 10 a 40%; para que haya algo de disociación de la capa córnea, se calienta un poco la lami-

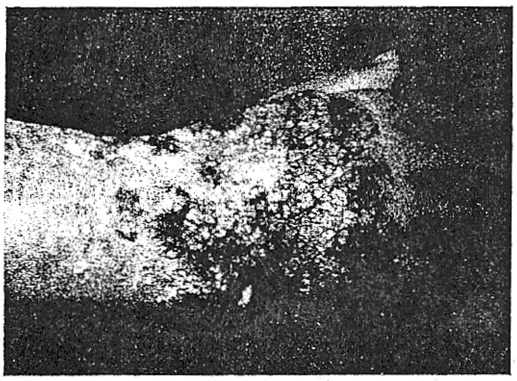


Fig. 14-5. Cromoblastomicosis en dorso de mano y antebrazo.

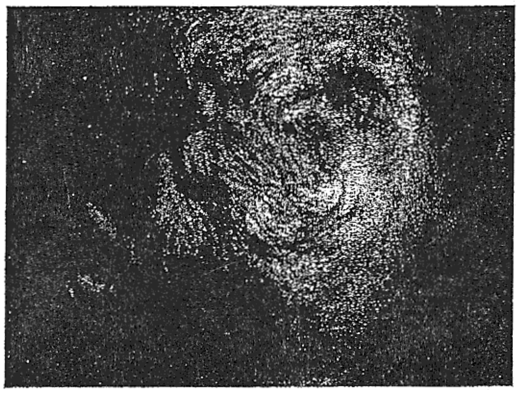


Fig. 14-7. Cromoblastomicosis en cabeza.

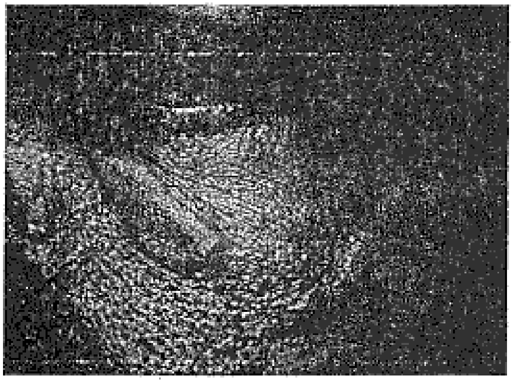


Fig. 14-8. Cromoblastomicosis, lesiones faciales.

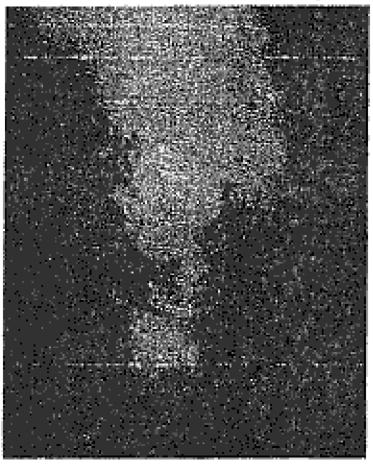


Fig. 14-10. Cromoblastomicosis, afección del aparato ungueal.

nilla o mejor se esperan algunos minutos antes de la observación. Se encuentran las células fumagoides (esclerotes de Medlar) en grupos de dos o más (fig. 14-2); son esféricas u ovaladas, miden de 4 a 8 micras de diámetro, son de color café (marrón) amarillento, presentan membrana gruesa y, en ocasiones, se observan divisiones o filamentos; se comparan con granos de café o monedas de cobre (fig. 14-3). Para evitar confusión con casos de feohifomicosis (cap. 31), algunos autores prefieren llamarlas células muriformes (Matsumoto, 1984). La sensibilidad de la observación no se aumenta con calcoflúor, pues al parecer no hay afinidad de esta sustancia por melanina (Baran).

Los cultivos se realizan en los medios habituales, como Sabouraud simple o con antibióticos (cloranfenicol y Actidione); crecen más rápido en agar-patata y fructifican mejor en agar harina de maíz ("*corn meal*"); se desarrollan a la temperatura ambiente o a 37°C. El crecimiento es lento; en 7 a 12 días se observan colonias de superficie vellosa o algodonosa, de color negro o ligeramente gris verdoso, verde oscuro o café (marrón) (fig. 14-12).

El estudio microscópico permite definir la especie con base en la identificación de los tipos de reproducción: *Phialophora*, *Rhinocladiella* y *Cladosporium* (figs. 14-2, 14-13 a 14-16).

El tipo *Phialophora* está dado por fiálides (fig. 14-16) de 3 a 4 por 4 a 8 micras; tienen forma de florero o botella, son sésiles, de base ancha y cuello estrecho, con collarete terminal en el cual se encuentran las fialosporas, que son ovaladas, hialinas y de pared delgada, miden de

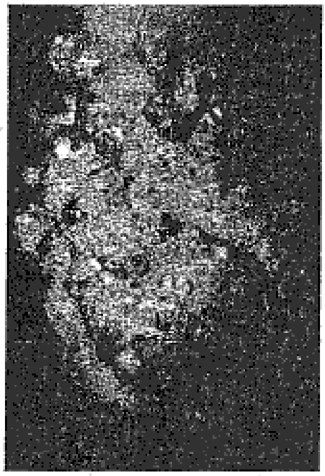


Fig. 14-9. Cromoblastomicosis, aspecto tumoral, infección agregada y linfostasis.

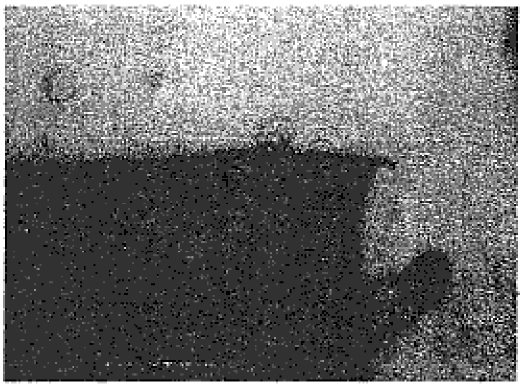


Fig. 14-11. Cromoblastomicosis, diseminación linfangítica.

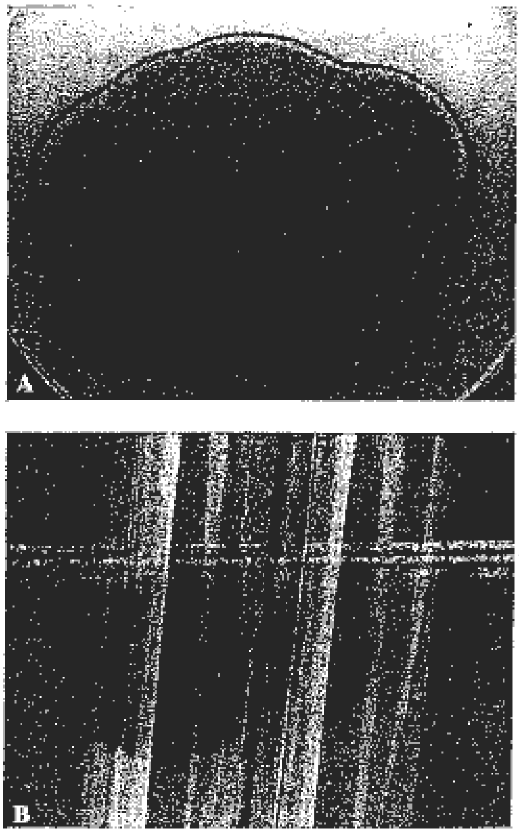


Fig. 14-12. Colonias. *A, F. pedrosoi; B, F. compacta.*

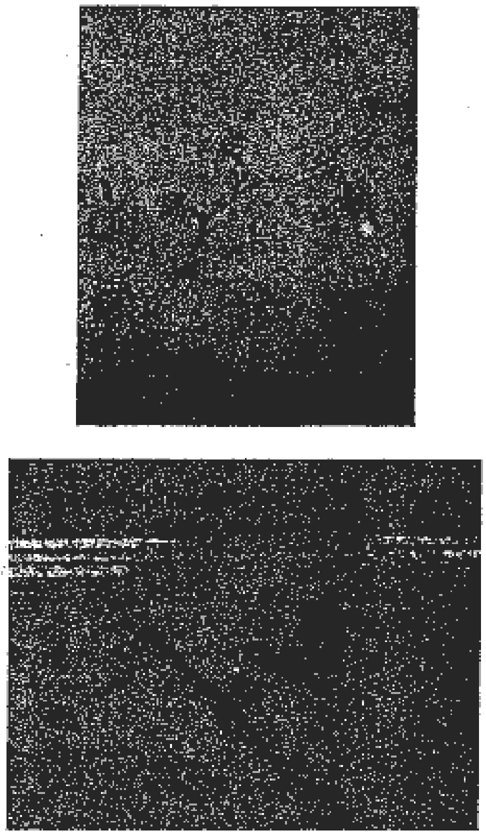


Fig. 14-13. *Phialophora verrucosa*, reproducción por fiálides.

1 a 3 por 2 a 4 micras (fig. 14-13). Las fialosporas se unen por un material adhesivo y se aglutinan en forma de ramillete.

El tipo *Rhinocladiella* o *Acrotheca* (fig. 14-16) está constituido por conidióforos alargados y pigmentados, que muestran alguna similitud con las hifas vegetativas; tienen formación acropleurógena de conidios, es decir, a los lados y en la parte terminal; adoptan distribución simpodial, miden 4 a 8 micras, son alargados u ovoides, tienen un pequeño dentículo y dejan en el conidióforo una pequeña cicatriz (fig. 14-14).

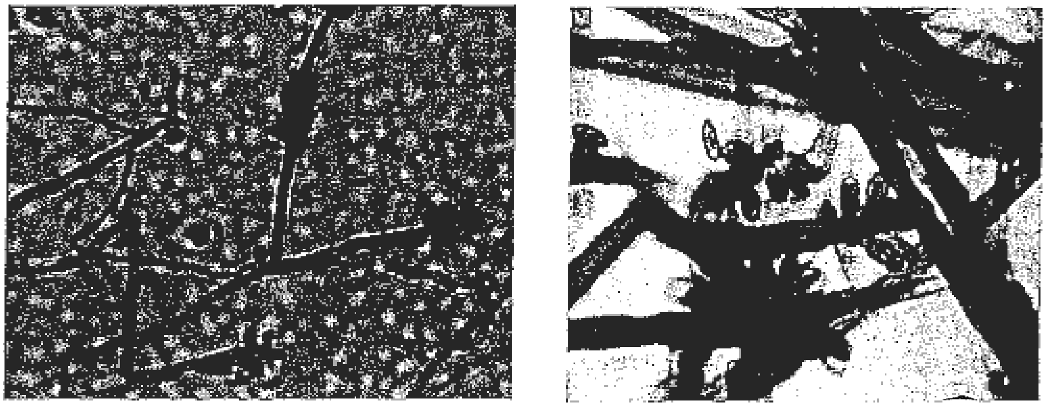


Fig. 14-14. *F. pedrosoi*, reproducción por *Acrotheca* o *Rhinocladiella*.

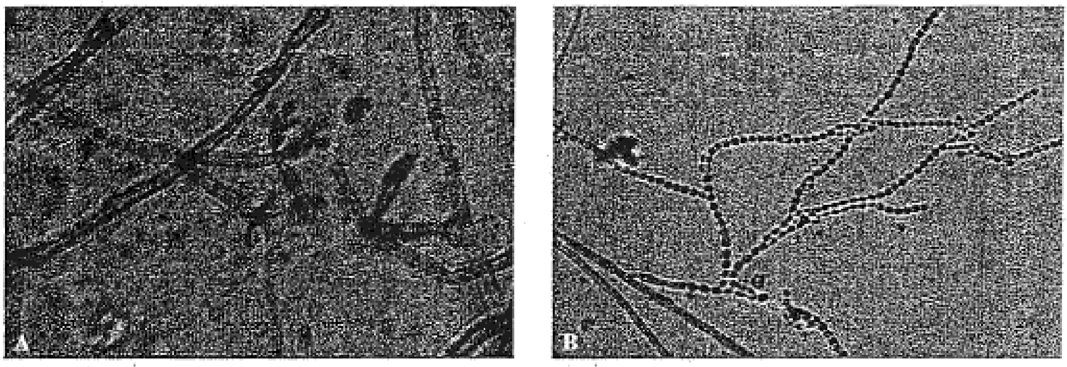


Fig. 14-15. Reproducción tipo *Cladosporium*. *A*, cadenas cortas; *B*, cadenas largas.

El tipo *Cladosporium* u *Hormodendrum* (fig. 14-16) está dado por conidióforos cortos y pigmentados, con formación acropétala de conidios, esto es, sólo es terminal, y cada conidio produce al subsiguiente por gemación, de manera que forman cadenas; si se separan, se observa una pequeña cicatriz u órgano disyuntor (figs. 3-28, cap. 3 y 14-15). Las cadenas pueden ser cortas, de tres a cuatro esporas y son muy ramificadas, o quizá sean cadenas largas, hasta de 35 conidios, poco ramificadas y con conidios elípticos de tamaño constante (cuadro 14-1).

Fonsecaea compacta es similar a *F. pedrosoi* pero con menos conidios, y éstos son más compactos (figs. 14-12 y 14-16). *Cladosporium carrionii* puede producir fiálides cuando se siembra en Lactrimel. *Rhinocladiella aquaspersa* ocasionalmente genera fiálides y anélidos con anelosporas. *Botryomyces caespitosus* produce colonias oscuras compuestas por células de pared gruesa en grupos de 4 a 10, ligeramente globosas, subhialinas de 7 a 12 micras; se oscurecen con el tiempo y son muriformes; a 37°C da lugar a blastoconidios y carece de hifas en los cultivos.

Datos histopatológicos

En epidermis, se observa hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis notoria, hiperplasia seudoepiteliomatosa y, en ocasiones, abscesos intraepidérmicos, que se forman por la eliminación

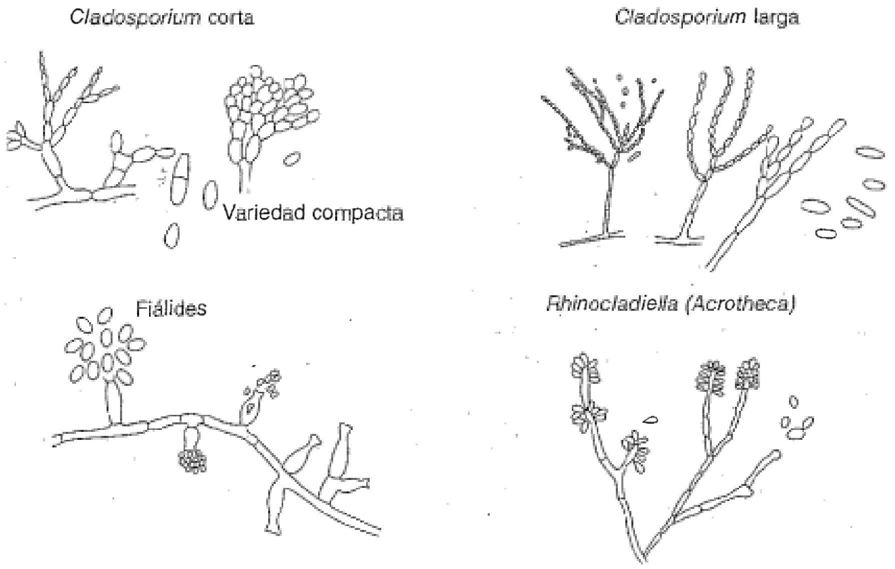


Fig. 14-16. Formas de reproducción en hongos de cromoblastomicosis.

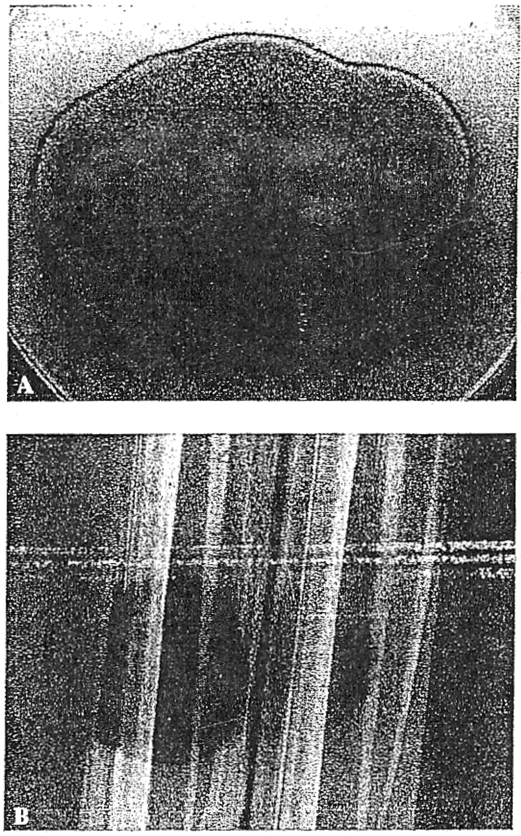


Fig. 14-12. Colonias. *A, F. pedrosoi; B, F. compacta.*

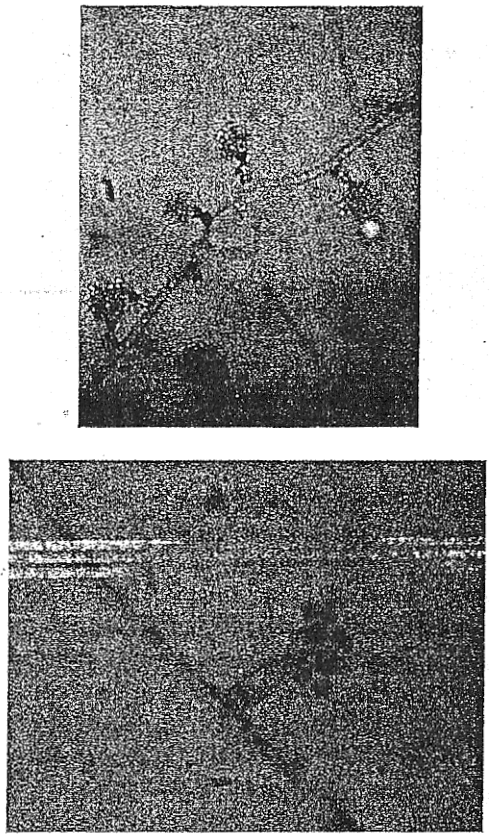


Fig. 14-13. *Phialophora verrucosa*, reproducción por fiálides.

1 a 3 por 2 a 4 micras (fig. 14-13). Las fialosporas se unen por un material adhesivo y se aglutinan en forma de ramillete.

El tipo *Rhinocladiella* o *Acrotheca* (fig. 14-16) está constituido por conidióforos alargados y pigmentados, que muestran alguna similitud con las hifas vegetativas; tienen formación acropleurógena de conidios, es decir, a los lados y en la parte terminal; adoptan distribución simpodial, miden 4 a 8 micras, son alargados u ovoides, tienen un pequeño dentículo y dejan en el conidióforo una pequeña cicatriz (fig. 14-14).

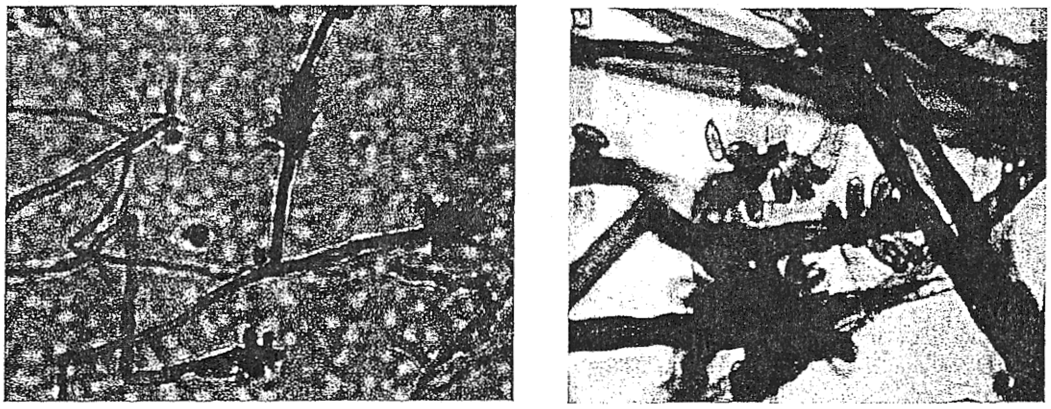


Fig. 14-14. *F. pedrosoi*, reproducción por *Acrotheca* o *Rhinocladiella*.

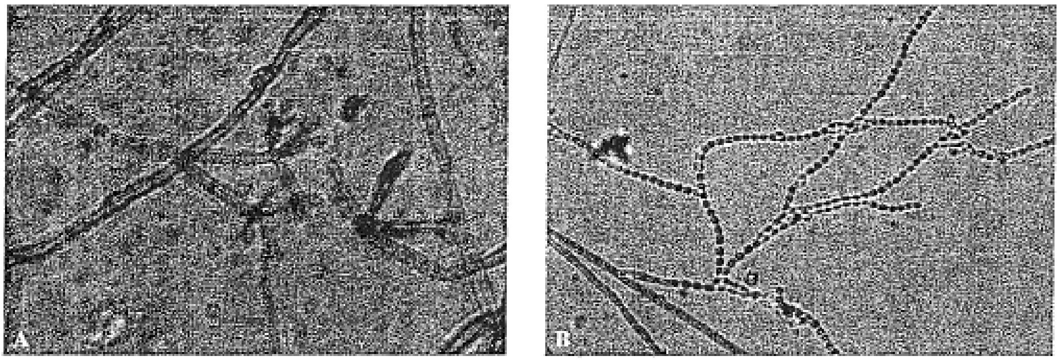


Fig. 14-15. Reproducción tipo *Cladosporium*. *A*, cadenas cortas; *B*, cadenas largas.

El tipo *Cladosporium* u *Hormodendrum* (fig. 14-16) está dado por conidióforos cortos y pigmentados, con formación acropétala de conidios, esto es, sólo es terminal, y cada conidio produce al subsiguiente por gemación, de manera que forman cadenas; si se separan, se observa una pequeña cicatriz u órgano disyuntor (figs. 3-28, cap. 3 y 14-15). Las cadenas pueden ser cortas, de tres a cuatro esporas y son muy ramificadas, o quizá sean cadenas largas, hasta de 35 conidios, poco ramificadas y con conidios elípticos de tamaño constante (cuadro 14-1).

Fonsecaea compacta es similar a *F. pedrosoi* pero con menos conidios, y éstos son más compactos (figs. 14-12 y 14-16). *Cladosporium carrionii* puede producir fiálides cuando se siembra en Lactrimel. *Rhinocladiella aquaspersa* ocasionalmente genera fiálides y anélidos con anelosporas. *Botryomyces caespitosus* produce colonias oscuras compuestas por células de pared gruesa en grupos de 4 a 10, ligeramente globosas, subhialinas de 7 a 12 micras; se oscurecen con el tiempo y son muriformes; a 37°C da lugar a blastoconidios y carece de hifas en los cultivos.

Datos histopatológicos

En epidermis, se observa hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis notoria, hiperplasia seudoepiteliomatosa y, en ocasiones, abscesos intraepidérmicos, que se forman por la eliminación

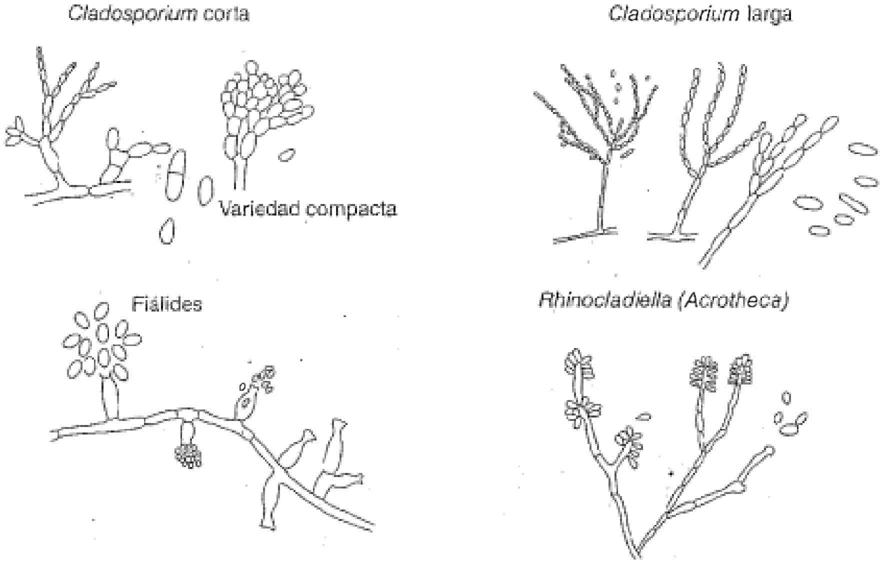


Fig. 14-16. Formas de reproducción en hongos de cromoblastomicosis.

Cuadro 14-1. Agentes causales y formas de reproducción en cromoblastomicosis

			Cladosporium	
	Rhinocladiella	Phialophora	*Corto*	*Largo*
P. verrucosa		•••		
F. pedrosoi	•••	±	••	
R. aquaspersa	•••	•		
C. carrionii		•		•••

• = escaso; •• = abundante; ••• = muy abundante; ± = leve.

transepidérmica de material extraño y explican los puntos oscuros. En dermis media y superficial, se encuentra infiltrado inflamatorio con polimorfonucleares, histiocitos y células plasmáticas, y casi siempre un granuloma tuberculoide con células gigantes tipo Langhans. En dermis o epidermis, es posible hallar las células fumagoides, de 4 a 8 micras de diámetro; su pigmentación café (marrón) permite observarlas con facilidad, por ello no se requieren tinciones especiales (fig. 14-17); en algunos casos, se detectan filamentos pigmentados (cap. 31).

Datos de laboratorio

No se realizan estudios de manera sistemática; tal vez sea útil la linfografía que muestra vasos dilatados y edema; la linfocentellografía es un método que muestra objetivamente el diagnóstico de linfedema consecutivo a la cromoblastomicosis, que no se modifica por el tratamiento específico de la micosis. Se hallan anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento que desaparecen con la terapéutica. Se encuentran en estudio una intradermorreacción y los análisis inmunitarios. Por microscopia electrónica, no se encuentran datos relevantes, se observan las células fumagoides y la producción de filamentos. También se ha desarrollado la infección experimental en ratas.

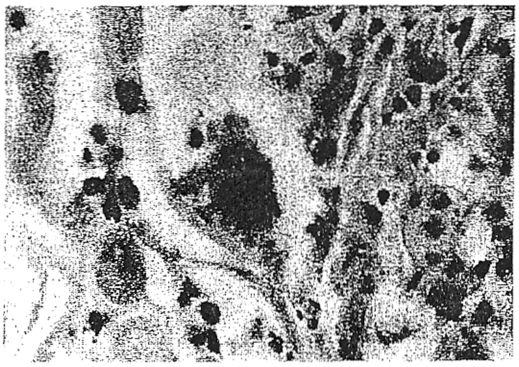


Fig. 14-17. Células fumagoides, histopatología (HE 40×).

Biología molecular

Se ha reconocido gran variedad genética en hongos negros por estudios de reacción en cadena de polimerasa (PCR), PCR en tiempo real y polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP), que analizan dos diferentes regiones del ácido desoxirribonucleico (DNA). La primera, ITS (*internal transcribed spacer*), es muy variable debido a las altas tasas de mutaciones y la segunda representa una pequeña subunidad (SSU) rDNA. Esto ha llevado a colocar dichos hongos en dos grupos genéticamente heterogéneos, uno formado por *Fonsecaea pedrosoi* y *Fonsecaea compacta*, y otro constituido por *Cladophialophora* (*Cladosporium*) *carrionii*, *Cladophialophora* (*Xylohypa*) *bantiana*, *Phialophora verrucosa* y especies de *Rhinocladiella*. *Phialophora verrucosa* muestra patrones distintos por RFLP de su DNA mitocondrial (mtDNA). Los patrones se han dividido en 10 tipos de mtDNA y se colocan en tres grupos. Las cepas de Japón y Estados Unidos en el grupo A y B, China en el B y Sudamérica en

B y C. Estos análisis sirven para identificación, taxonomía, epidemiología y filogenia (figs. 14-18 a 14-20).

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis verrugosa, esporotricosis (fig. 13-5, cap. 13), carcinoma espinocelular, psoriasis, coccidioidomicosis (fig. 16-1, cap. 16), leishmaniasis, blastomicosis (figs. 19-2 y 19-3, cap. 19), micetoma (fig. 12-14, cap. 12), linfostasis verrugosa y tiña del cuerpo (fig. 6-10). En el estudio microscópico, no debe confundirse con feohifomicosis (cap. 31).

Complicaciones

Infección bacteriana agregada. En casos muy crónicos, linfostasis verrugosa y degeneración a carcinoma epidermoide y melanoma, esto debido a la inflamación crónica y fibrosis. Por diseminación hematógena, se pueden originar abscesos cerebrales; si el hongo causal es *Cladophialophora* (*Xylohypha*) *bantiana* (*Cladosporium trichoides*) se denomina cladosporiosis cerebral. En Japón, se han informado "metástasis". En zonas endémicas de otras micosis, se puede asociar a éstas: micetoma, esporotricosis, paracoccidioidomicosis.

Tratamiento

Plantea muchas dificultades y a menudo resulta ineficaz; en casos muy avanzados, ninguno es útil. Hay formas que mejoran inicialmente y dan remisiones prolongadas, pero sobrevienen recurrencias durante el tratamiento o al suspenderlo (43%). En casos avanzados, casi siempre es indispensable la combinación de antisépticos locales o antibióticos sistémicos si hay infecciones bacterianas secundarias.

En lesiones pequeñas, la medida más adecuada es la extirpación quirúrgica, o puede practicarse electrodesecación, criocirugía con nitrógeno líquido, láser de CO_2 o radioterapia, solas o es mejor combinadas. También se pueden utilizar tratamiento médico y quirúrgico a la vez e incluso cirugía micrográfica de Mohs.

Se ha usado iontoforesis con sulfato de cobre al 1%, aplicación local de dimetilsulfóxido, aplicación local de calor con agua, compresas o con bolsas especiales ("*pocket warmers*") por lo menos durante seis meses.

Desaparece parcialmente con yoduro de potasio, 1 a 9 g/día, durante varios meses o más de un año. En casos por *C. carrionii*, la isoniazida tiene cierta eficacia; también en estos casos se ha utilizado 5-fluorouracilo en crema al 1%, ajoeno al 0.5% en gel en casos incipientes, e itra-

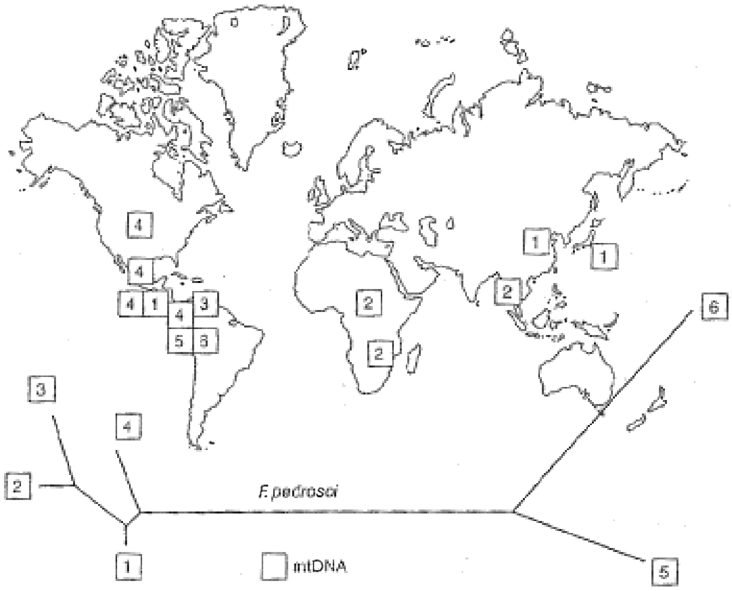


Fig. 14-18. Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Fonsecaea pedrosoi*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

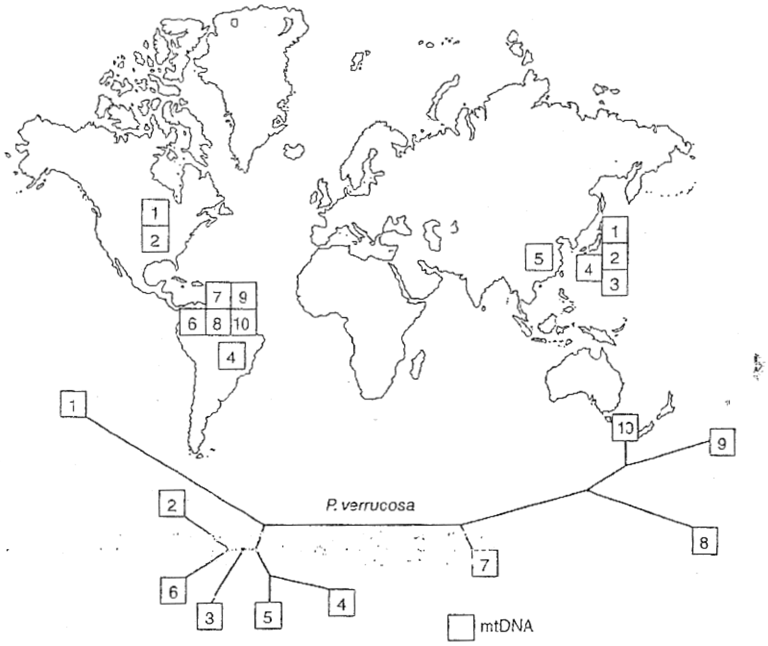


Fig. 14-19. Distribución mundial de tipos ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Phialophora verrucosa.* (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

conazol a razón de 100 a 200 mg/día durante 40 días en lesiones extensas y diseminadas (Pérez-Blanco M, Fernández G, Pariacote F, Apitz-Castro R. IVIC Venezuela).

Algunos pacientes mejoran con vitamina D (calciferol), 600 000 U por vía oral o intramuscular, una o dos veces por semana durante cuatro a seis meses, después cada dos semanas otros seis meses. Se han observado mejorías en dos a tres meses con tiabendazol, 25 mg/kg o hasta 2 g/día por vía oral, durante seis semanas a dos años. Dosis mayores a los 2 g/día producen efectos adversos, como anorexia, náusea y cefalea.

Se ha usado anfotericina B por vía intravenosa, intraarterial, intralesional o tópica; dado que es nefrotóxica y hepatotóxica, deben vigilarse el nitrógeno ureico y la creatinina, así como las transaminasas séricas. Para aplicación local, se recomienda una loción con 30 mg/ml, tres veces al día; si se inyecta por vía intralesional, se puede aplicar en una solución de procaína al 2% una vez por semana, durante cinco meses. Si se proporciona por vía intravenosa, la dosis se incrementará de 0.1 a 0.25 mg/kg/día y se mantendrá una dosis de sostén (cap. 35). Por vía intraarterial (femoral) es eficaz en dosis crecientes de 5 a 50 mg según la tolerancia individual; es difícil de utilizar y tiene el riesgo de ocasionar necrosis distal.

Es sinérgica la combinación de anfotericina B con 5-fluorocitosina. Se inyectan por vía intravenosa 50 mg de anfotericina B en días alternos con 5-fluorocitosina, 80 a 100 mg/kg de peso diariamente. Este último es de los mejores fármacos aunque puede haber resistencia; para combinaciones se recomiendan 100 a 150 mg/kg de peso corporal al día divididos en cuatro dosis, durante 6 a 12 meses. Se presenta en tabletas de 500 mg, por lo que se usa un promedio de 20 tabletas al día, lo que puede originar falta de apego a la prescripción pues el paciente se niega a ingerir tantas tabletas durante varios meses; por otra parte, no siempre se encuentra disponible. En general, es un medicamento seguro; se recomiendan periódicamente examen general de orina, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático. También se ha usado el metotrexato.

Es útil el miconazol, 200 a 400 mg/día por vía intravenosa, pero tiene importantes efectos adversos gastrointestinales y es hepatotóxico.

El ketoconazol, 200 mg dos veces al día por vía oral durante periodos no menores de seis meses, produce mejorías; es más eficaz contra

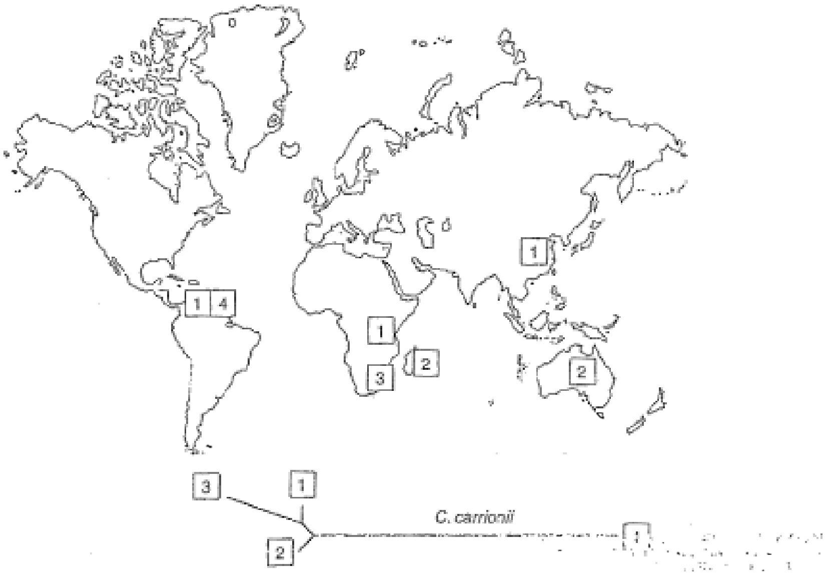


Fig. 14-20. Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Cladosporium carrionii*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

Phialophora verrucosa; se obtiene mejor respuesta si se combina con 5-fluorocitosina; debe vigilarse su toxicidad hepática.

El itraconazol, 200 mg una o dos veces al día durante cuatro a ocho meses, ha resultado eficaz en casos por *F. pedrosoi* y *C. carrionii*; se ha utilizado con magníficos resultados en dosis de 300 mg/día. En algunos casos, se han usado pulsos de 400 mg por una semana cada mes por ocho meses. Si bien no se conoce con exactitud el tiempo de tratamiento, se recomienda el triple del tiempo necesario para obtener la negatividad clínica y micológica. Hasta ahora no se conocen efectos indeseables importantes. También se combina con 5-fluorocitosina, calciferol o calor (termoterapia).

Se ha usado terbinafina a dosis de 500 mg/día a 1 g y se observa mejoría de 41% a los cuatro meses y de 82% a los 12 meses de tratamiento, y curación en casos de *C. carrionii* en un tiempo de cuatro meses; la terbinafina tiene también un efecto antifibrótico. En algunos casos, es útil el fluconazol a dosis diarias de 150 a 300 mg.

Los mejores resultados se obtienen con el tratamiento con cirugía o criocirugía combinado con terapéutica médica de itraconazol o terbinafina y más recientemente de posaconazol. Los porcentajes de curación varían de 30 a 50%.

Pronóstico

Enfermedad crónica y benigna; la respuesta al tratamiento es mejor en *C. carrionii*. La gran extensión en algunos pacientes causa minusvalidez funcional y las consecuentes implicaciones socioeconómicas y ocupacionales. Puede requerirse amputación.

Prevención

Uso de calzado en campesinos, utilización de guantes si se manejan maderas, higiene adecuada y mejor nutrición.

Bibliografía

Arenas R. Chromoblastomycosis. In: Jacobs PH, Nall L (ed). Anti-fungal drug therapy: A complete guide for the practitioner. New York: Marcel-Dekker, 1990:43-50.

Barba-Gómez F, Mayorga J, McGinnis MR, González-Mendoza A. Chromoblastomycosis caused by *Exophiala spinifera*. J Am Acad Dermatol, 1992;26:367-370.

Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saúl A. Chromoblastomycosis: Clinical and mycologic experience of 51 cases. Mycoses, 2001;44:1-7.

Bube A, Burkhardt E, Weiss R. Spontaneous chromomycosis in the marine toad (*Bufo marinus*). J Comp Pathol, 1992;106(1):73-77.

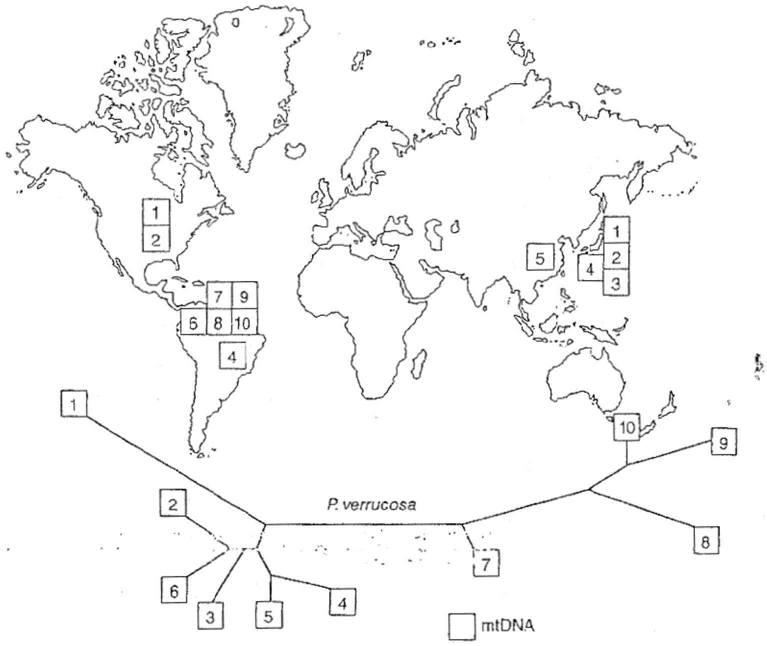


Fig. 14-19. Distribución mundial de tipos ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Phialophora verrucosa*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

conazol a razón de 100 a 200 mg/día durante 40 días en lesiones extensas y diseminadas (Pérez-Blanco M, Fernández G, Pariacote F, Apitz-Castro R. IVIC Venezuela).

Algunos pacientes mejoran con vitamina D (calciferol), 600 000 U por vía oral o intramuscular, una o dos veces por semana durante cuatro a seis meses, después cada dos semanas otros seis meses. Se han observado mejorías en dos a tres meses con tiabendazol, 25 mg/kg o hasta 2 g/día por vía oral, durante seis semanas a dos años. Dosis mayores a los 2 g/día producen efectos adversos, como anorexia, náusea y cefalea.

Se ha usado anfotericina B por vía intravenosa, intraarterial, intralesional o tópica; dado que es nefrotóxica y hepatotóxica, deben vigilarse el nitrógeno ureico y la creatinina, así como las transaminasas séricas. Para aplicación local, se recomienda una loción con 30 mg/ml, tres veces al día; si se inyecta por vía intralesional, se puede aplicar en una solución de procaína al 2% una vez por semana, durante cinco meses. Si se proporciona por vía intravenosa, la dosis se incrementará de 0.1 a 0.25 mg/kg/día y se mantendrá una dosis de sostén (cap. 35). Por vía intraarterial (femoral) es eficaz en dosis crecientes de 5 a 50 mg según la tolerancia individual; es difícil de utilizar y tiene el riesgo de ocasionar necrosis distal.

Es sinérgica la combinación de anfotericina B con 5-fluorocitosina. Se inyectan por vía intravenosa 50 mg de anfotericina B en días alternos con 5-fluorocitosina, 80 a 100 mg/kg de peso diariamente. Este último es de los mejores fármacos aunque puede haber resistencia; para combinaciones se recomiendan 100 a 150 mg/kg de peso corporal al día divididos en cuatro dosis, durante 6 a 12 meses. Se presenta en tabletas de 500 mg, por lo que se usa un promedio de 20 tabletas al día, lo que puede originar falta de apego a la prescripción pues el paciente se niega a ingerir tantas tabletas durante varios meses; por otra parte, no siempre se encuentra disponible. En general, es un medicamento seguro; se recomiendan periódicamente examen general de orina, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático. También se ha usado el metotrexato.

Es útil el miconazol, 200 a 400 mg/día por vía intravenosa, pero tiene importantes efectos adversos gastrointestinales y es hepatotóxico.

El ketoconazol, 200 mg dos veces al día por vía oral durante periodos no menores de seis meses, produce mejorías; es más eficaz contra

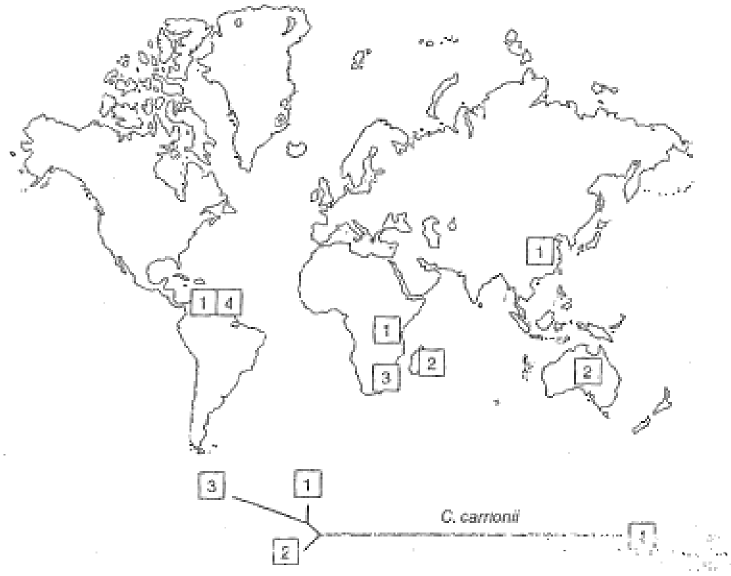


Fig. 14-20. Distribución mundial de tipos de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) de *Cladosporium carrionii*. (Modificada de Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

Phialophora verrucosa; se obtiene mejor respuesta si se combina con 5-fluorocitosina; debe vigilarse su toxicidad hepática.

El itraconazol, 200 mg una o dos veces al día durante cuatro a ocho meses, ha resultado eficaz en casos por *F. pedrosoi* y *C. carrionii*; se ha utilizado con magníficos resultados en dosis de 300 mg/día. En algunos casos, se han usado pulsos de 400 mg por una semana cada mes por ocho meses. Si bien no se conoce con exactitud el tiempo de tratamiento, se recomienda el triple del tiempo necesario para obtener la negatividad clínica y micológica. Hasta ahora no se conocen efectos indeseables importantes. También se combina con 5-fluorocitosina, calciferol o calor (termoterapia).

Se ha usado terbinafina a dosis de 500 mg/día a 1 g y se observa mejoría de 41% a los cuatro meses y de 82% a los 12 meses de tratamiento, y curación en casos de *C. carrionii* en un tiempo de cuatro meses; la terbinafina tiene también un efecto antifibrótico. En algunos casos, es útil el fluconazol a dosis diarias de 150 a 300 mg.

Los mejores resultados se obtienen con el tratamiento con cirugía o criocirugía combinado con terapéutica médica de itraconazol o terbinafina y más recientemente de posaconazol. Los porcentajes de curación varían de 30 a 50%.

Pronóstico

Enfermedad crónica y benigna; la respuesta al tratamiento es mejor en *C. carrionii*. La gran extensión en algunos pacientes causa minusvalidez funcional y las consecuentes implicaciones socioeconómicas y ocupacionales. Puede requerirse amputación.

Prevención

Uso de calzado en campesinos, utilización de guantes si se manejan maderas, higiene adecuada y mejor nutrición.

Bibliografía

Arenas R. Chromoblastomycosis. In: Jacobs PH, Nall L (ed). Anti-fungal drug therapy: A complete guide for the practitioner. New York: Marcel-Dekker, 1990:43-50.

Barba-Gómez F, Mayorga J, McGinnis MR, González-Mendoza A. Chromoblastomycosis caused by *Exophiala spinifera*. J Am Acad Dermatol, 1992;26:367-370.

Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saúl A. Chromoblastomycosis: Clinical and mycologic experience of 51 cases. Mycoses, 2001;44:1-7.

Bube A, Burkhardt E, Weiss R. Spontaneous chromomycosis in the marine toad (*Bufo marinus*). J Comp Pathol, 1992;106(1):73-77.

Caligicrne RB, Resende MA de, Dias-Neto E, Oliveira SC, Azevedo V. Dematiaceous fungal pathogens: Analysis of ribosomal DNA gene polymorphism by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. Mycoses, 1999;42:609-614.

Dos Santos A, Minelli L. Melanoma in a long-standing lesion of chomoblastomycosis. Int J Dermatol, 2006;45:1331-1333.

Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: Preliminary results of an open pilot study. Br J Dermatol, 1996;134(Suppl46):33-36.

Esterre P, Queiroz-Telles F. Management of chromoblastomycosis: Novel perspectives. Curr Opin Infect Dis, 2006;19:148-152

Fuchs J, Pecher S. Partial suppression as cell mediated immunity in chromoblastomycosis. Mycopathologia, 1992;119:73-76.

Kumarasinghe SPW, Kumarasinghe MP. Itraconazole pulse therapy in chromoblastomycosis. European J Dermatol, 2000;10 (3):220-2

Lee MW, Hsu S, Rosen T. Spores and mycelia in cutaneous chromomycosis. J Am Acad Dermatol, 1998;39(5 Pt 2):850-852.

Lijima S, Takase T, Otsuka F. Treatment of chromomycosis with oral high-dose amphotericin B. Arch Dermatol, 1995;131(4):399-401.

Minotto R, Varejao-Bernardi CD, Mallmann LF et al. Chromoblastomycosis: A review of 100 cases of Rio Grande do Sul, Brazil. J Am Acad Dermatol, 2001;44:585-592.

Ogawa MM, Alchorne M, Barbieri A et al. Lymphoscintigraphic analysis in chromoblastomycosis. Int J Dermatol, 2003;42:622-625.

Queiroz-Tellez F, Purim KS et al. Itraconazole in the treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*. Int J Dermatol, 1992;31:805-812.

Rosen T, Overholt M. Persistent viability of the Medlar body. Int J Dermatol, 1996;35(2):96-98.

Saeb M, Arenas R. Cromoblastomicosis: informe de cinco casos con énfasis histopatológico y terapéutico. Derm Venez, 1999;37(2):46-50.

Schell WA. Agents of chromoblastomycosis and sporotrichosis. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley's & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:315-336.

Vijaya D, Kumar BH. Chromoblastomycosis. Mycoses, 2005;48:82-84.

Yamagishi Y, Kawasaki K, Ishizaki H. Mitochondrial DNA analysis of *Phialophora verrucosa*. Mycoses, 1997;40:329-334.

15

Lobomicosis

En 1931, Jorge Lobo, en Recife, Brasil, describió la enfermedad en un indígena de 52 años del valle del Amazonas, considerándola una forma menor de paracoccidioidomicosis y la llamó blastomicosis queloidea. En 1938, Fialho comunicó un caso similar y lo llamó "enfermedad de Lobo". En 1940, Fonseca y Arêa Leão clasificaron el hongo aislado como *Glenosporella loboi*. En 1949, Almeida y Lacaz lo denominaron *Paracoccidioides loboi*, con base en estudios experimentales en animales; hoy se ha comprobado que esa cepa correspondía a *Paracoccidioides brasiliensis* y que los hongos aislados en casos posteriores son contaminantes.

En 1952, Campo-Aasen describió el primer caso en Venezuela. En 1956, Ciferri y colaboradores caracterizaron el hongo y, en 1958, Borelli propuso el nombre lobomicosis. En 1967, Baruzzi y colaboradores señalaron la existencia de lobomicosis en indios Cayabi, quienes tienen la creencia de que la adquirieron a partir de niños enfermos capturados por la tribu Ipeni; el mismo autor, al observar más de 20 años a pacientes de esta región, concluyó en 1989 que el padecimiento depende de factores ambientales y no genéticos.

En 1971, Migaki, Valerio, Irviene y Garner encontraron la enfermedad en delfines del Atlántico. En 1977, Zavala y Reyes observaron el primer caso en el sureste de México y durante el decenio de 1980 el autor de esta obra confirmó mediante estudio micológico el diagnóstico de un caso estudiado por Lucía Castañeda en Tabasco, aunque al parecer se trataba del mismo enfermo anterior.

En 1979, Lacaz y Rose compilaron la bibliografía publicada entre 1931 y 1978. En 1983 se publicó el primer caso en seres humanos fuera de Latinoamérica en un holandés que cuidaba delfines en un acuario. En 1999, se informó el primer caso en Estados Unidos en un paciente de 42 años de edad residente en Georgia, con el antecedente de un viaje siete años antes a la catarata salto del Ángel en la zona de Canaima en Venezuela.

Sinonimia

Blastomicosis queloidea, enfermedad de Jorge Lobo, lacaziosis.

Definición

Micosis profunda de seres humanos y delfines, originada por *Lacazia* (*Loboa*) *loboi*, levadura en forma parasitaria y hasta ahora incultivable. Se caracteriza por lesiones cutáneas únicas o múltiples, constituidas por nódulos, que pueden formar placas verrugosas, vegetantes, o queloideas de evolución crónica. No hay tratamiento satisfactorio.

Datos epidemiológicos

Es exclusiva de Latinoamérica (fig. 15-1); sólo hay un caso en Francia adquirido probablemente de manera ocupacional por contagio con un delfín de un acuario. En 1975 se habían informado 100 casos; hasta 1986, 219; en 1992, 307, y hasta 1995 se habían estudiado 418 casos; hoy en día se han registrado alrededor de 500 casos. La mayoría de los pacientes proviene del valle del Amazonas; entre 1957 y 1986, se han diagnosticado 57 casos en indios Cayabi en la zona de Mato Grosso, lo que constituye 21% del total de los enfermos registrados.

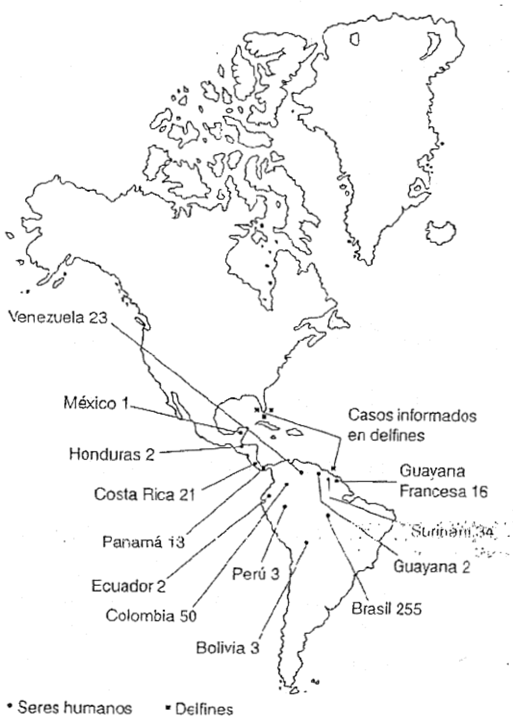


Fig. 15-1. Distribución de la lobomicosis en seres humanos y delfines. (Modificada de Pradinaud R. In: Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998 y Rippon JW. Medical mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988:353-361.)

Predomina en varones con relación de 7 a 9:1, en los indígenas en Brasil afecta mujeres en 32%. Se ha observado en niños y ancianos, pero predomina de los 30 a 40 años de edad. Afecta a cualquier grupo étnico, se observa en áreas rurales, así como en pescadores y personas que tienen contacto con agua. No se conocen factores predisponentes ni está bien definida su ecología. Se ha encontrado en siete delfines del Atlántico, en el Golfo de México entre Florida, el Caribe y la costa brasileña. Su distribución geográfica se extiende del sur de México a la parte central de Brasil y Bolivia; predomina en la región amazónica de Mato Grosso. En Venezuela, es preponderante en la parte sur del río Orinoco. Se han registrado los siguientes casos: Brasil, 255; Colombia, 50; Surinam, 34; Costa Rica, 21; Venezuela, 23; Guayana Francesa, 16; Panamá, 13; Perú y Bolivia, tres casos; Ecuador y Honduras, dos, y en Guyana (Guayana Británica) y México, uno solamente.

Los pacientes provienen de regiones con clima marítimo tropical, temperatura anual de 24°C, precipitación pluvial de 2 000 mm y cerca del nivel del mar.

Etiopatogenia

In vitro, no se ha cultivado el microorganismo causal, *Lacazia loboi* (*Loboa loboi*) (Fonseca, Filho y Arêa Leão [Ciferri, Azevedo, Campos y Siqueria-Carneiro, 1956]). Es un hongo probablemente dimórfico con fase acuática A y B. El nuevo género *Lacazia* fue propuesto por Taborda, Taborda y McGinnis para este agente patógeno obligado que causa micosis en mamíferos y se considera que *Loboa loboi* ahora es sinónimo de *Paracoccidioides brasiliensis*.

No se ha definido su filogenia, aunque la reciente amplificación del 5S ácido desoxirribonucleico ribosomal (rDNA) de *L. loboi* en tejido de delfines, coloca al organismo dentro del reino Fungi, cercano a *P. brasiliensis*, pero diferente.

Sinónimos:

Glenosporella loboi (Fonseca, Filho y Arêa Leão, 1940).

Paracoccidioides loboi (Almeida y Lacaz, 1949).

Blastomyces loboi (Langeron y Vanbreuseghem, 1952).

Loboa loboi (Fonseca, Filho y Arêa Leão [Ciferri, Azevedo, Campos y Siqueria-Carneiro, 1956]).

Lobomyces loboi (Pradinaud, 1988).

Lacazia loboi (Taborda PR, Taborda UA y Mc-Ginnis MR, 1999).

En forma parasitaria en seres humanos o delfines (*Thurszops truncatus* y *Sotalia guianensis*) del Atlántico y de un estero del río Surinam, se encuentra como levadura con blastosporas en general unidas a la célula madre por un puente tubular u órgano disyuntor, y ocasionalmente genera seudohifas (figs. 15-2 y 15-3). En los seres humanos, quizá penetre por un traumatismo inoculador; se ha señalado la autoinoculación, pero no está bien demostrada la diseminación linfática ni hematógena. Es probable que sea un hongo termosensible pues prefiere lugares fríos del organismo y no afecta vísceras. También es muy

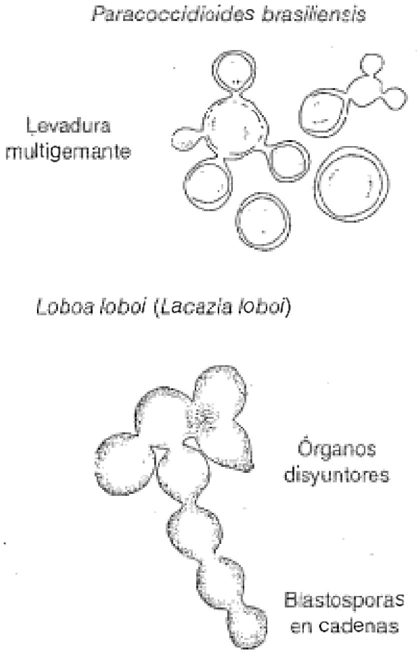


Fig. 15-2. Levaduras causantes de dos diferentes micosis profundas.

posible su sensibilidad a productos bioquímicos de glándulas sebáceas dado que: se observa en piel lampiña, no afecta piel cabelluda y los delfines son animales sin pelo. Debido a la reacción cicatrizal, se ha señalado que la fibrosis hística podría intervenir en la inmunorregulación.

El hongo es muy primitivo y tiene patogenicidad mínima; la abundancia de elementos parasitarios parece depender de su falta de destrucción. Tal vez se transmite de delfines al ser humano. Sin embargo, al realizar un análisis morfométrico computadorizado y por microscopia electrónica, las células que infectaron delfines fueron significativamente más pequeñas que las que infectan a seres humanos, lo que parece indicar que el organismo no es idéntico en ambos huéspedes.

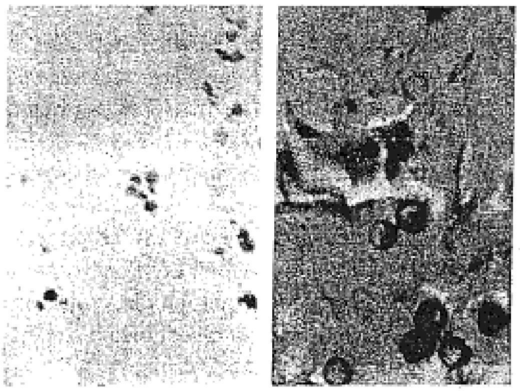


Fig. 15-3. *Lacazia* (*Loboa*) *loboi*, biopsia con tinción de Gomori-Grocott (25× y 100×).

Clasificación

Queloidal, infiltrante, gomosa, ulcerada, verrugosa y ganglionar.

Cuadro clínico

No se conoce el periodo de incubación; quizá dure meses o años. La enfermedad se manifiesta por lesiones cutáneas únicas o múltiples, que predominan en áreas expuestas y frías, como pabellones auriculares (26%), cara, extremidades (inferiores 31% y superiores 20%), nalgas y menos en tronco (fig. 15-4). Está constituida por nódulos de aspecto queloideo, bien limitados, lisos y móviles, del color de la piel o ligeramente pigmentados con telangiectasias en su superficie, y asintomáticos. Las lesiones iniciales son infiltradas, pequeñas, aumentan lentamente de tamaño, aparecen nódulos satélites o tienden a coalescer. Con el tiempo, aquéllas se toman verrugosas o se ulceran y cubren de pequeños puntos negros y dejan cicatrices atróficas. Casi nunca afecta ganglios (10 a 25%). La evolución es crónica y progresiva; se han observado casos hasta de 30 y 40 años de evolución, sin alteraciones del estado general; en algunos individuos, se encuentran lesiones concomitantes recientes y antiguas, siendo el aspecto clínico sumamente pleomórfico.

En delfines, las lesiones se encuentran en partes expuestas al aire y traumatismos. Además de las formas infiltradas, queloideas, gomosas, rara vez se detectan formas verrugosas y ulceradas.

Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio se realiza de triturado de biopsia, raspado quirúrgico o escamas. Se observan levaduras abundantes de 7 a 12 micras de diámetro, esféricas o en forma de limón, multinucleadas y con pared doble (figs. 15-2 y 15-3) con gránulos en el interior. Se agrupan en cadenas a veces ramificadas, de 10 a 20 células, en la espora terminal se puede observar un brote germinativo. Se visualiza fácilmente con blanco de calcoflúor bajo fluorescencia.

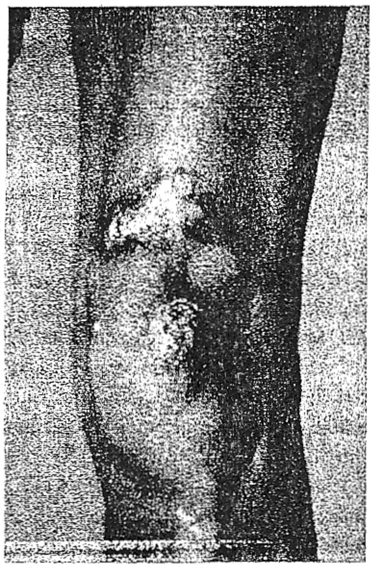


Fig. 15-4. Lobomicosis, lesiones queloideas y cicatrices atróficas.

No se ha logrado cultivar el hongo ni producir enfermedad experimental; ocasionalmente se ha reproducido en cricetos (hámsteres), tortugas, ratones y armadillos, sobre todo inmunodeficientes. Es muy difícil causar la enfermedad pues la incubación es muy prolongada, hasta de ocho meses. Las características histológicas de las lesiones en delfines y seres humanos son similares, pero los estudios de microscopia electrónica muestran levaduras pequeñas en los primeros y grandes en los segundos.

Datos histopatológicos

La epidermis es atrófica o se encuentra hiperplasia seudoepiteliomatosa. En dermis superficial, aparecen granulomas con proliferación de macrófagos, constituidos por histiocitos, células gigantes (por lo general, reacción de tipo a cuerpo extraño) y linfocitos perivasculares; por debajo de la epidermis, se encuentra una banda delgada de tejido conectivo que la separa del infiltrado inflamatorio y éste es atravesado por tabiques conjuntivos de espesor variable; se pueden observar microabscesos. Las levaduras multinucleadas son intracelulares o extracelulares, miden 7 a 12 micras. En general, las blastosporas permanecen unidas por puentes estrechos y forman cadenas de 10 a 20 levaduras; ocasionalmente se observan cuerpos disyuntores. Las levaduras se tiñen débilmente con hematoxilina y eosina; en cambio, es muy fácil observarlas con PAS (ácido peryódico de Schiff) o tinción de Gomori-Grocott (fig. 15-3); con la tinción de Gridley, el citoplasma es café (marrón) amarillento, la pared rosada y los núcleos negros. Prácticamente no se observan neutrófilos ni linfocitos B, y jamás necrosis.

Datos de laboratorio

No se ha demostrado la utilidad de la intradermorreacción con lobina. Por inmunohistoquímica se revela proliferación de macrófagos. No hay estudios inmunológicos ni serológicos.

Diagnóstico diferencial

Queloides, fibromas, dermatofibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, lepra, leishmaniasis, cromoblastomicosis (fig. 14-11. cap. 14), esporotricosis (figs. 13-6 y 13-7, cap. 13). En el estudio histopatológico, se confunde con *P. brasiliensis* (fig. 18-10, cap. 18), *H. duboisii* (fig. 17-2, cap. 17), *C. neoformans* (fig. 21-8, cap. 21) y *Leishmania*.

Complicaciones

Infección agregada, carcinoma espinocelular.

Tratamiento

No hay uno eficaz, salvo en lesiones pequeñas que se pueden extirpar quirúrgicamente o tratar con criocirugía. La recurrencia es común. Se han utilizado sin buenos resultados: sulfas de eliminación lenta, clofazimina, ketoconazol, anfotericina B, 5-fluorocitosina e itraconazol.

Es probable que a largo plazo sea posible interferir en la regulación del proceso cicatrizal con la ayuda de citocinas, como el interferón gamma que se usa en queloides verdaderos, o con anticuerpos monoclonales de actividad antifibrosante.

Pronóstico

Benigno, la enfermedad es crónica y de evolución lenta; puede ser incapacitante. Se han registrado recurrencias tardías luego de tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

Burns RA, Roy JA, Woods C et al. Report of the first human case of lobomycosis in the United States. J Clin Microbiol, 2000;38(3):1283-1285.

Camargo ZP, Baruzzi RG, Maeda SM, Eloriano MC. Antigenic relationship between *Loboa loboi* and *Paracoccidioides brasiliensis* as shown by serological methods. Med Mycol, 1998;36(6):413-417.

Elsayed S, Kuhn SM, Barber D et al. Human Case of lobomycosis. Emerg Infec Dis, 2004;10(4):715-718.

Esterre P, Pradinaud R, Ravisse P. Etude immunohistochimique de la lésion cutanée de lobomycose. J Mycol Med, 1991;1:275-283.

Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. Medical mycology. Lausanne-Switzerland: Payot, 1984:291-295.

Haubold EM, Cooper Jr CR, Wen JW, McGinnis MR, Cowan DE. Comparative morphology of *Lacazia loboi* (syn. *Loboa loboi*) in dolphins and humans. Med Mycol. 2000;38:9-14.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:514-523.

Kwon-Chung KJ. Phylogenetic spectrum of fungi that are pathogenic to humans. Clin Infect Dis, 1994;19(Suppl 1): SI-S7.

Lacaz CS, Rodríguez MC, Porto E. *Paracoccidioides loboi/Loboa loboi* questao de nomenclatura médica. An Bras Dermatol, 1994;69(2):143-144.

Paniz-Mondolfi AE, Reyes-Jaimes O, Dávila-Jones L. Lobomycosis in Venezuela. Int J Dermatol, 2007;46:180-185.

Pradinaud R. Loboa loboi. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed. London: Arnold, 1998;4:585-594.

Pradinaud R, Talhari S. Lobomycose. Encycl Méd Chir. Maladies infectieuses. Paris: Alo, 1996:608.

Rippon JW. Medical mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988:353-361.

Rodríguez-Toro G. Lobomycosis. Int J Dermatol, 1993; 32:324-332.

Symmers WS. A possible case of Lobo's disease acquired in Europe from a bottle-nosed dolphin (*Tursiops truncatus*). Bull Soc Path Exot, 1983;76:777-789.

Taborda PR, Taborda UA, McGinnis MR. *Lacazia loboi*; gen. nov., comb. nov., the etiologic agent lobomycosis. J Clin Microbiol, 1999;37(6):2031-2033.

Zavala J, Reyes PA. Enfermedad de Lobo (lobomicosis: primer caso mexicano). Dermatol Rev Mex, 1978;28:5-12.

Sección IV

Micosis sistémicas

16

Coccidioidomicosis

En 1892, Alejandro Posadas, estudiante de medicina que trabajaba en el laboratorio del patólogo Robert Wernicke, describió el primer caso en Argentina con el diagnóstico de psorospermia, una variedad de micosis fungoides (fig. 1-7, cap. 1). Observaron un parásito que consideraron un protozoario del género *Coccidia*. La cabeza de este paciente, un soldado de las pampas de nombre Domingo Escurra, fue descubierta en 1948 por Flavio Niño, y ahora se conserva en el museo de anatomía patológica de la Escuela de Medicina de Buenos Aires (fig. 16-1).

En 1896, Rixford y Gilchrist, en California, estudiaron el primer caso en Estados Unidos en un inmigrante portugués de las Azores. Observaron el microorganismo en el estudio histopatológico y, por sugerencia del parasitólogo Stiles, lo consideraron un protozoario del género *Sporozoa* y lo denominaron *Coccidioides immitis*; obtuvieron el moho en el cultivo, pero creyeron que se trataba de un hongo contaminante.

En 1900, Ophüls y Moffitt identificaron como hongo al microorganismo patógeno y reconocieron su dimorfismo parasitario; también identificaron a las vías respiratorias como la principal ruta de acceso al organismo.

En 1914, Cooks utilizó por vez primera la coccidioidina y una reacción de precipitación. En 1915, Dickson señaló la importancia epidemiológica de la parte sur de California y revisó 40 casos conocidos. En 1926, Mazza y Parodi estudiaron el segundo caso en Argentina y lo publicaron en 1929, denominando al microorganismo *Pseudococcidioides mazzani*.

En 1932, Stewart y Meyer aislaron el hongo a partir de suelo californiano. En 1938, se publicaron los resultados del estudio cooperativo de Dickson y Gifford, quienes señalaron diferen-

Fig. 16-1. Cabeza de Domingo Escurra (Argentina).

tes modalidades clínicas de la enfermedad y la denominaron coccidioidomicosis. Entre 1940 y 1956, Smith publicó observaciones que permitieron conocer mejor la epidemiología; durante la Segunda Guerra Mundial, recorrió los desiertos de California en un viejo Ford que llamaba "clamidospora voladora", observó reclutas que provenían de diferentes partes del país, lo cual le condujo a establecer que la primoinfección en general no causaba manifestaciones clínicas o que éstas eran benignas, que había una frecuencia alta de presentaciones asintomáticas y que las formas letales eran muy infrecuentes; ideó una prueba de precipitación y estandarizó la coccidioidina; en campos de entrenamiento, redujo la incidencia de infecciones al recomendar el uso de asfalto, reforestación y piscinas para modificar el ambiente.

En 1967, Negroni, en Argentina, señaló la existencia de sólo 27 casos en ese país. En 1958 y 1981, Fiese y Stevens, respectivamente, publicaron dos de las revisiones más completas del tema; el primero fue el iniciador del tratamiento con anfotericina B en 1956. Los derivados azólicos se iniciaron por 1980.

En México, el primer caso fue presentado en 1932 por Cicero y Perrin en la Academia Nacional de Medicina; se trataba de un paciente mexicano radicado en Auckland y diagnosticado por Templeton en 1930. En 1945, González Ochoa y García, mediante aplicación de intradermorreacciones, definieron zonas endémicas en Sonora y Baja California. En 1946, Latapí (fig. 1-9, cap. 1) y González Chávez comunicaron el segundo caso en un bracero de Michoacán que presentó lesiones pulmonares y cutáneas en el valle de San Joaquín.

En 1948, Gastón Madrid publicó el primer caso autóctono en México en un paciente de Hermosillo, Sonora. En 1951, Pérez Reyes y Larre señalaron el hallazgo de un foco endémico en Michoacán, zona autóctona confirmada por Vega Núñez en 1962. El sur de Estados Unidos y la zona fronteriza norte de México se consideran como las regiones de más alta endemia en el mundo; por ello, González Ochoa (fig. 1-11, cap. 1) llamó a la coccidioidomicosis "la micosis mexicana", pues la parte endémica de Norteamérica perteneció a México en el siglo XIX. En los últimos decenios, se ha comportado como un hongo emergente oportunista en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en trasplantados y que puede predisponer las nuevas terapéuticas biológicas. El siglo XXI reconoce en este hongo un agente potencial de bioterrorismo porque es altamente infeccioso y esporula fácilmente en el laboratorio.

Sinonimia

Granuloma coccidioidal, fiebre del valle de San Joaquín, enfermedad de California, enfermedad de Posadas y Wernicke.

Definición

Micosis sistémica que se adquiere por inhalación, afecta los pulmones y puede ser asintomática, benigna, grave o letal. Las formas diseminadas quizás afecten meninges, huesos, articulaciones, piel y tejido celular subcutáneo. Es causada por el hongo dimorfo *Coccidioides immitis* en California y por *C. posdasii* fuera de esta área. El microorganismo actúa como agente patógeno primario en individuos sanos y como oportunista en inmunodeficientes. En las presentaciones moderadas, la recuperación deja inmunidad a la reinfección.

Datos epidemiológicos

Es la micosis de origen respiratorio más frecuente y grave. Se calculan de 45 000 a 100 000 casos por año, de los cuales 50% se diagnostica en Estados Unidos. Se presenta en cualquier sexo o edad; las formas más graves predominan en grupos étnicos afroamericanos, filipinos y mexicanos que viven en Estados Unidos. Presenta una distribución geográfica en el continente americano restringida a zonas de clima árido o semiárido, con alto contenido en sales, pH alcalino y con vegetación escasa de tipo espinoso. La infección depende de la exposición al hongo por lo que es más frecuente en campesinos, soldados, arqueólogos y puede ser accidental en laboratorios. Está expuesta toda persona que visita áreas endémicas o las habita. Se han registrado incrementos en el número de casos después de temblores de tierra o por falta de lluvias, así como cambios en el suelo (las altas concentraciones de sales eliminan flora microbiana competitiva), migraciones de individuos susceptibles y la relativa humedad del suelo y el aire.

En Estados Unidos, la zona endémica más importante se considera la parte sur, sobre todo Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Utah y Texas. En Arizona, la incidencia aumentó más de 100% entre 1990 y 1995, y 180% entre ese año y 2001, observándose en ese lapso 43 casos por 100 000 habitantes y, en 2004, 63 por 100 000. En la parte oeste de Estados Unidos, se han registrado picos de nuevas infecciones en los meses de invierno y las epidemias se han asociado a cambios ambientales, como polvo, tormentas, temblores y sequías. Hay zonas endémicas en Guatemala, Honduras y El Salvador; en Venezuela, en los estados de Falcón, Lara y Zulia; en Paraguay; en Colombia, en los estados de Guajira, Magdalena y César y, en Argentina, en el Chaco y la Patagonia (fig. 16-2). Recientemente se ha descrito un foco en Brasil. En México hay tres zonas endémicas, una en la faja fronteriza norte, que abarca Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas, así como parte de Durango, Zacatecas y San Luis Potosí; una zona en el litoral del Pacífico incluye Sonora, Sinaloa y Nayarit, así como una pequeña región semidesértica entre Colima, Michoacán y Guerrero. En México la tasa de incidencia varía de 0.8 a 2.6 por 100 000 habitantes, sin embargo desde hace 30 años sólo hay comunicaciones aisladas y no se han realizado estudios epidemiológicos que permitan conocer la situación actual de la enfermedad; hay un predominio evidente de *C. posadasii*, y la mayor parte de los casos se diagnostica en niños menores de 5 años y adultos mayores de 45.

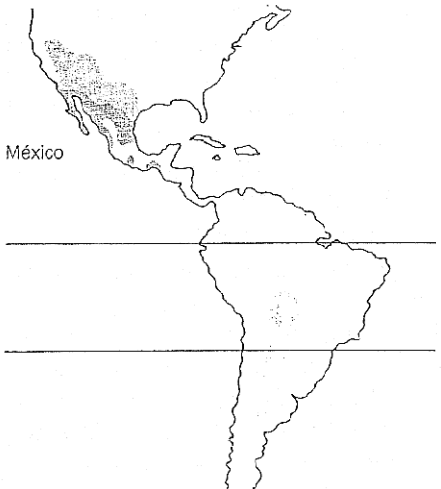


Fig. 16-2. Zonas endémicas de coccidioidomicosis en América.

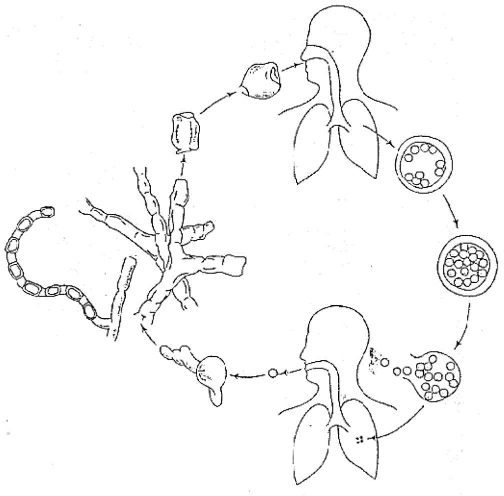


Fig. 16-3. Ciclo de *Coccidioides* sp.

Etiopatogenia

El hongo es difícil de clasificar, y es dimorfo imperfecto, *Coccidioides immitis* (Rixford y Gilchrist, 1896) (*Coccidioides* = que se parece a *coccidias*; *immitis* = grave). En su modalidad parasitaria, constituye una esférula con endosporas, y en la forma saprofítica, un moho de micelio tabicado (fig. 16-3) que produce artroconidios tálicos que alternan con células degeneradas y vacías o disyuntoras (figs. 3-23 y 3-29, cap. 3). Esta conidiogenesis es enteroártrica y libera artroconidios por rexólisis. Tiene características de Zygomycete y Ascomycete, pero por ahora se coloca en Ascomycotina, familia Onygenaleae, orden Onygenales. El porcentaje de guanina-citocina es similar en la esférula y en la hifa; por estudios genéticos ribosómicos (18S) está muy relacionado con *H. capsulatum* y *B. dermatitidis*, aunque hay variaciones fenotípicas en el ácido desoxirribonucleico (DNA) de acuerdo a análisis de restricción enzimática. Por estudios de biología molecular, se ha demostrado diversidad genómica y se ha descrito una especie no-californiana, *C. posadasii*, aunque algunos investigadores lo consideran una variante: *C. immitis* variedad *posadasii*.

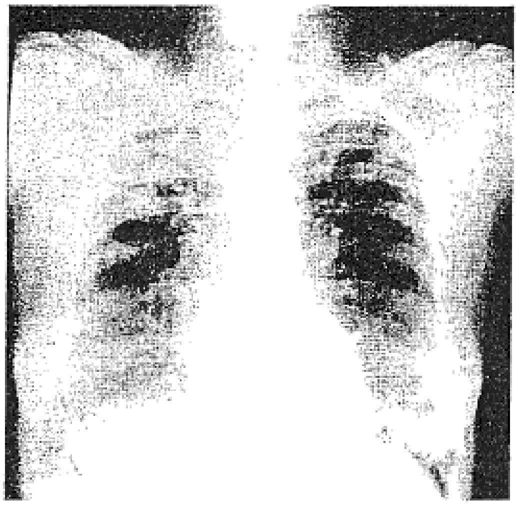


Fig. 16-4. Coccidioidomicosis pulmonar.

Es el más virulento de los hongos que ocasionan micosis en seres humanos; constituye un agente patógeno primario que se adquiere por inhalación de las artrosporas que se encuentran en el suelo o en cultivos de laboratorio (figs. 16-3 y 16-4); las hifas se fragmentan en cadenas de artroconidios que pueden dispersarse en el aire y son potencialmente infecciosas después de tres días de crecimiento. No es necesaria una exposición prolongada. En los tejidos, se desarrollan las esférulas que se llenan de endosporas y el proceso de liberación de éstas puede vincularse con proteasas, glucosidasa (glucanasa) y quitinasa, que son antígenos vinculados con la inducción de anticuerpos. No se transmite de una persona a otra porque no se adquiere de las esférulas presentes en expectoración o exudados. En 60% de los afectados, no ocurren síntomas y hay recuperación espontánea con inmunidad específica a la reinfección. En 40%, se presentan síntomas y, en 40% de estas infecciones, la recuperación es completa, sin embargo, 10% queda con un nódulo residual o una cavidad. La primoinfección cutánea es excepcional.

En la patogenia de la enfermedad, se involucran mecanismos tóxicos, enzimáticos e inmunitarios. Estos últimos incluyen mediación de complemento, hipersensibilidad y citocinas. La interacción del hongo y el huésped involucra la inmunidad innata, la inmunidad celular y la inducción de protección por una respuesta de linfocitos T y producción de linfocinas. Experimentalmente, el interferón gamma se ha asociado a resistencia y la interleucina 4 a susceptibilidad.

Coccidioides desarrolla su ciclo en zonas semiáridas con estación seca seguida de varios meses de lluvias intermitentes y precipitaciones pluviales reducidas, de 50 a 500 mm anuales, suelos alcalinos, temperatura anual promedio de 30°C, presencia de matorrales, como la "gobernadora" (*Larrea tridentata*), cactus y agaves. Este bioclima de zonas endémicas es de tipo Sonora inferior. Las infecciones ocurren más en verano y otoño; y el ciclo se completa en pequeños roedores donde el hongo sigue una fase parecida a la del ser humano.

La enfermedad se ha observado en bovinos, porcinos y ovinos, que se manifiesta por afección de ganglios mediastínicos y, por lo general, resistencia a enfermedad progresiva. Por otra parte caballos, llamas, primates y changos tienen enfermedad grave. Los perros presentan padecimiento moderado osteoarticular. No hay explicación satisfactoria para la presencia de la enfermedad en animales marinos, como leones marinos y delfines.

Las modalidades diseminadas (1 a 10%) son favorecidas por factores genéticos y situaciones patológicas concomitantes, como grupo étnico, grupos sanguíneos, uso de glucocorticoides, ciclosporina y antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) (infliximab y etanercept), y el embarazo. Entre los latinos la predisposición a enfermedad sintomática o diseminación se vincula con tipos sanguíneos A y B, respectivamente. El antígeno de histocompatibilidad HLA clase II DRB1*1301 (alelo) marca predisposición a enfermedad grave diseminada. Se relacionan con riesgo reducido de gravedad los caucásicos y los latinos con DRB1*0301-DQB1*0201 y los afroamericanos con DRB1*1501-DQB1*0602.

En enfermedades por inmunodeficiencia, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se comporta como micosis oportunista; el riesgo de enfermedad activa es muy alto en pacientes con infección por VIH, con conteos de linfocitos menores de 250, riesgo que disminuye con terapéutica antirretroviral. Estas formas pueden causar disminución de la inmunidad específica para especies de *Coccidioides* y la gravedad de la enfermedad se correlaciona con el aumento de la actividad de células B y de las

Las esférulas se observan con hematoxilina y eosina (fig. 16-9), miden 30 a 60 micras, tienen pared gruesa y citoplasma eosinófilo; quizá tengan aspecto de cuerpo asteroide por un fenómeno de Splendore-Hoeppli; en lesiones no activas, se deforman y adoptan formas variadas; si se rompen, dan salida a las endosporas mononucleadas de 2 a 5 micras de diámetro. Con tinción de Gomori-Grocott, los parásitos se observan de color oscuro y con PAS, de color rojo (fig. 16-11). La observación de formas variadas necesita obligatoriamente el cultivo o técnicas genéticas.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción se practica con coccidioidina o esferulina; la primera es un antígeno micelial obtenido por filtración y estandarizado a 1:100, y la segunda, más sensible, es un polisacárido presente en el sobrenadante citoplásmico de esférulas cultivadas y rotas por ultrasonido. En áreas endémicas, hay poblaciones con reacciones positivas que varían de 10 a 90%. Se hace positiva a los dos días a tres semanas luego del inicio de los síntomas y persiste años; en presencia de síntomas, una reacción positiva indica buen pronóstico, y una negativa, mal pronóstico, es decir, adecuada inmunidad celular y anergia, respectivamente. Esta prueba no está fácilmente disponible en Estados Unidos.

Las pruebas de precipitación en tubo detectan antígenos termoestables específicos IgM, aparecen durante la primera semana de síntomas y sólo persisten semanas; se negativizan hacia el cuarto a sexto meses; son muy específicas e indican enfermedad reciente.

La aglutinación de partículas de látex también es positiva en fases tempranas, manifiesta actividad de IgM y es positiva en 70% de los enfermos.

Los anticuerpos fijadores de complemento detectan IgG específicas usando una fracción termolábil, son más tardíos; se detectan tres meses después del inicio de los síntomas y desaparecen en seis a ocho meses; se encuentran en 90% de los pacientes sintomáticos y en 10% de quienes no tienen síntomas; pueden persistir a títulos bajos durante años. La fijación del complemento guarda proporción directa con la cantidad de parásitos; los títulos altos y el incremento rápido indican mal pronóstico pues se relacionan con diseminación, enfermedad grave o muerte inminente, y los bajos, buen pronóstico y limitación del proceso. Se encuentran aumentados en sujetos con bronquiectasias o daño meníngeo, y están bajos o no hay ante cavitación o coccidioidoma.

La inmunodifusión se torna positiva casi al mismo tiempo que la fijación del complemento; se observan líneas múltiples en enfermedad activa y una sola línea en infección crónica estable. Con una inmunodifusión positiva, los títulos de fijación del complemento de 1:2 a 1:8 indican enfermedad activa o reciente, y los de 1:16, diseminada. También se detectan anticuerpos en líquido cefalorraquídeo, pericárdico, pleural y articular.

Por reacción cruzada, el antígeno de histoplasmosis puede ser positivo. Es posible llevar a cabo vigilancia de la respuesta al tratamiento con técnicas serológicas cuantitativas; las negativas falsas tal vez ocurran especialmente en inmunodeficientes.

Son adicionales las técnicas de anticuerpos fluorescentes (que permiten detectar esférulas *in vivo*), anticuerpos monoclonales o inmunoensayo enzimático (EIA, ELISA), aglutinación de partículas de látex, PCR e hibridización *in situ*; estas últimas técnicas permiten la identificación de *C. immitis/posadasii*, incluso en tejido fijado en parafina. En los estudios generales de laboratorio, se encuentran leucocitosis con eosinofilia y sedimentación eritrocítica alta. Cuando hay meningitis, el líquido cefalorraquídeo quizá muestre turbidez, pleocitosis, proteínas altas y glucosa baja. En general, la presencia de eosinófilos en cualquier sitio anatómico indica infección progresiva.

No se conoce un patrón radiográfico característico; aun cuando hay síntomas, la radiografía puede ser normal; es más frecuente la afección de lóbulos inferiores y quizás haya cavitación, consolidación, linfadenopatía hiliar, derrame pleural o nódulos miliares (fig. 16-5), es muy útil la broncoscopia fibróptica. En enfermedad pulmonar aguda sintomática, la radiografía demuestra anormalidades parenquimatosas en 75% de los casos. Las alteraciones en huesos y articulaciones dependen de la gravedad del daño; hay periostitis, procesos líticos o cavidades (fig. 16-5). También son útiles centellografía, tomografía axial computadorizada y resonancia magnética.

Cuadro 16-1. Clasificación de la coccidioidomicosis

- Primaria
  - Pulmonar
    - Asintomática (60%)
    - Sintomática (40%)
      - Leve
      - Moderada
      - Grave
  - Cutánea (excepcional)
- Secundaria
  - Pulmonar
    - Crónica benigna
    - Progresiva (0.5%)
  - Diseminada
    - Meníngea
    - Cutánea crónica
    - Generalizada

concentraciones de IgE; no hay diferencia en el cuadro clínico y la variedad molecular del hongo. En embarazadas, el riesgo de diseminación es más alto durante el segundo y el tercer trimestres; esto se sabe por las cifras en la fijación de complemento. Se han informado 81 casos en mujeres embarazadas con promedio de edad de 26 años, con mayor riesgo en afroamericanas.

Clasificación

Véase el cuadro 16-1.

Cuadro clínico

La incubación es de una a cuatro semanas, 60% de los casos es asintomático. Las manifestaciones de la presentación primaria pulmonar sintomática son muy variadas y la intensidad quizá sea leve, moderada o grave (fig. 16-4). Se manifiesta por neumonía (44%) y puede haber afección miliar (19%). Hay fiebre hasta de 40°C, dolor retrosternal, tos seca o con esputo blanquecino o purulento con estrías sanguinolentas; malestar general con anorexia y reducción de peso. Quizás aparezcan manifestaciones reactivas, como eritema nudoso o polimorfo, exantema morbiliforme o conjuntivitis flictenular; recientemente se han descrito el síndrome de Sweet y la dermatitis granulomatosa intersticial que semeja granuloma anular o necrobiosis lipoídica. A veces se presenta dolor articular y flogosis. La forma primaria cutánea es infrecuente; sólo se han descrito unos 20 casos, y muchas veces es por un accidente de laboratorio; hay un chancro nodular ulcerado o verrugoso y adenopatía regional.

Las modalidades secundarias pueden aparecer por diseminación local y generar cavitación o coccidioidoma (19%); en un porcentaje mínimo, la forma pulmonar es progresiva. Las presentaciones diseminadas se deben a exposición masiva y un terreno favorecedor; en 25%, afectan meninges y puede haber meningitis, meningoencefalitis o meningomielitis con extensa destrucción del parénquima cerebral; hay síntomas neurológicos y psiquiátricos, y pueden complicarse con hidrocefalia, cuadriplejía o paraplejía; las formas diseminadas tienen una mortalidad de 50%, especialmente en diabéticos e infectados con VIH. En piel, las lesiones relacionadas con el organismo causal son granulomatosas, ulceradas, verrugosas o vegetantes; cuando hay diseminación hematógena aguda, quizás aparezcan pústulas, papulopústulas, nódulos y placas, a menudo en cabeza; es posible que haya fístulas consecutivas a lesiones en huesos y articulaciones (fig. 16-5), y siempre se presentan cicatrices (figs. 16-6 a 16-8); se ha descrito en casos diseminados la localización del hongo en sitios de traumatismo, fenómeno conocido como *locus minoris resistentiae*. La diseminación se puede generalizar a ganglios, bazo, hígado y otros órganos (fig. 16-8). También es posible la afección traqueal y bronquial, pero excepcionalmente hay alteración de tubo digestivo y endocardio. En especial, los pacientes con SIDA presentan estas formas. También esta enfermedad se considera una gran imitadora por sus manifestaciones clínicas tan polimorfas.

Las esférulas se observan con hematoxilina y eosina (fig. 16-9), miden 30 a 60 micras, tienen pared gruesa y citoplasma eosinófilo; quizá tengan aspecto de cuerpo asteroide por un fenómeno de Splendore-Hoeppli; en lesiones no activas, se deforman y adoptan formas variadas; si se rompen, dan salida a las endosporas mononucleadas de 2 a 5 micras de diámetro. Con tinción de Gomori-Grocott, los parásitos se observan de color oscuro y con PAS, de color rojo (fig. 16-11). La observación de formas variadas necesita obligatoriamente el cultivo o técnicas genéticas.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción se practica con coccidioidina o esferulina; la primera es un antígeno micelial obtenido por filtración y estandarizado a 1:100, y la segunda, más sensible, es un polisacárido presente en el sobrenadante citoplásmico de esférulas cultivadas y rotas por ultrasonido. En áreas endémicas, hay poblaciones con reacciones positivas que varían de 10 a 90%. Se hace positiva a los dos días a tres semanas luego del inicio de los síntomas y persiste años; en presencia de síntomas, una reacción positiva indica buen pronóstico, y una negativa, mal pronóstico, es decir, adecuada inmunidad celular y anergia, respectivamente. Esta prueba no está fácilmente disponible en Estados Unidos.

Las pruebas de precipitación en tubo detectan antígenos termoestables específicos IgM, aparecen durante la primera semana de síntomas y sólo persisten semanas; se negativizan hacia el cuarto a sexto meses; son muy específicas e indican enfermedad reciente.

La aglutinación de partículas de látex también es positiva en fases tempranas, manifiesta actividad de IgM y es positiva en 70% de los enfermos.

Los anticuerpos fijadores de complemento detectan IgG específicas usando una fracción termolábil, son más tardíos; se detectan tres meses después del inicio de los síntomas y desaparecen en seis a ocho meses; se encuentran en 90% de los pacientes sintomáticos y en 10% de quienes no tienen síntomas; pueden persistir a títulos bajos durante años. La fijación del complemento guarda proporción directa con la cantidad de parásitos; los títulos altos y el incremento rápido indican mal pronóstico pues se relacionan con diseminación, enfermedad grave o muerte inminente, y los bajos, buen pronóstico y limitación del proceso. Se encuentran aumentados en sujetos con bronquiectasias o daño meníngeo, y están bajos o no hay ante cavitación o coccidioidoma.

La inmunodifusión se torna positiva casi al mismo tiempo que la fijación del complemento; se observan líneas múltiples en enfermedad activa y una sola línea en infección crónica estable. Con una inmunodifusión positiva, los títulos de fijación del complemento de 1:2 a 1:8 indican enfermedad activa o reciente, y los de 1:16, diseminada. También se detectan anticuerpos en líquido cefalorraquídeo, pericárdico, pleural y articular.

Por reacción cruzada, el antígeno de histoplasmosis puede ser positivo. Es posible llevar a cabo vigilancia de la respuesta al tratamiento con técnicas serológicas cuantitativas; las negativas falsas tal vez ocurran especialmente en inmunodeficientes.

Son adicionales las técnicas de anticuerpos fluorescentes (que permiten detectar esférulas *in vivo*), anticuerpos monoclonales o inmunoensayo enzimático (EIA, ELISA), aglutinación de partículas de látex, PCR e hibridización *in situ*; estas últimas técnicas permiten la identificación de *C. immitis/posadasii*, incluso en tejido fijado en parafina. En los estudios generales de laboratorio, se encuentran leucocitosis con eosinofilia y sedimentación eritrocítica alta. Cuando hay meningitis, el líquido cefalorraquídeo quizá muestre turbidez, pleocitosis, proteínas altas y glucosa baja. En general, la presencia de eosinófilos en cualquier sitio anatómico indica infección progresiva.

No se conoce un patrón radiográfico característico; aun cuando hay síntomas, la radiografía puede ser normal; es más frecuente la afección de lóbulos inferiores y quizás haya cavitación, consolidación, linfadenopatía hiliar, derrame pleural o nódulos miliares (fig. 16-5), es muy útil la broncoscopia fibróptica. En enfermedad pulmonar aguda sintomática, la radiografía demuestra anormalidades parenquimatosas en 75% de los casos. Las alteraciones en huesos y articulaciones dependen de la gravedad del daño; hay periostitis, procesos líticos o cavidades (fig. 16-5). También son útiles centellografía, tomografía axial computadorizada y resonancia magnética.

Diagnóstico diferencial

Si hay síntomas respiratorios, con tuberculosis, neumonías bacterianas, bronquitis, resfriado común, paracoccidioidomicosis (fig. 18-2, cap. 18) e histoplasmosis (fig. 17-3, cap. 17); el coccidioidoma, con alguna neoplasia. En piel y huesos, con tuberculosis o micobacteriosis, esporotricosis (figs. 13-6 y 13-7, cap. 13), micetoma (figs. 12-2 y 12-3, cap. 12), leishmaniasis, blastomicosis (fig. 19-2, cap. 19), tularemia, sífilis, osteomielitis y epiteliomas.

Las esférulas de *Coccidioides* deben diferenciarse de *Cryptococcus* (fig. 21-8, cap. 21), *Candida* (fig. 20-22, cap. 20) y *Blastomyces* (fig. 19-7, cap. 19); no debe confundirse con los esporangios que se observan *in vitro* en los mucorales (fig. 22-8, cap. 22).

Tratamiento

Debe individualizarse; por lo general, depende de la gravedad de la infección pulmonar, la diseminación y los factores de riesgo. En casos benignos, reposo y medicamentos sintomáticos, como analgésicos, antipiréticos y antitusivos. Si hay síntomas pulmonares localizados y graves, lobectomía o resección segmentaria, sobre todo ante hemoptisis por cavernas.

En presentaciones graves, el tratamiento más adecuado es la anfotericina B (cap. 35). Se aplica por venoclisis a razón de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal al día, sin sobrepasar la dosis total de 1 a 3 g en un periodo de seis meses; se empieza con esquemas de 5 mg diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5% para pasar lentamente en cuatro a seis horas; esta solución debe protegerse de la luz, pues es inestable ante exposición prolongada. Algunos recomiendan 20 mg/día en el transcurso de 10 semanas.

El medicamento produce irritación local importante por lo que se aconseja utilizar una llave de dos vías para disminuir la flebitis y proporcionar de manera intermitente solución fisiológica a goteo lento, o 10 a 30 mg de heparina, o ambas. Con frecuencia se presentan efectos colaterales agudos, como cefalea, escalofrío, anorexia, náusea, vómito y fiebre, y crónicos, como nefrotoxicidad; esto último hace indispensable vigilar el nitrógeno ureico y la creatinina. Los efectos colaterales agudos se contrarrestan o previenen, al iniciar la venoclisis, con el uso de difenhidramina, 10 a 30 mg, o maleato de clorofeniramina, 10 mg por vía oral, o succinato de hidrocortisona, 50 mg por vía intravenosa.

En vista de lo anterior, casi nunca se proporciona la dosis idónea de anfotericina. Se aumenta gradualmente según la tolerancia y, por lo general, se sostiene hasta la remisión de los síntomas.

Si hay meningitis, se puede dar por vía intratecal, 1 mg cada dos a tres días, diluyendo en la jeringa con 5 ml de líquido cefalorraquídeo antes de inyectar. En embarazadas con enfermedad diseminada, el tratamiento de elección es la anfotericina B que mejora la mortalidad materna y neonatal; están contraindicados los derivados azólicos por el riesgo de teratogenicidad. Si está disponible, se puede utilizar anfotericina de complejos lipídicos o liposomales (cap. 35).

Otra opción es el miconazol, pero es muy tóxico; se usan 80 a 1 600 mg/día en venoclisis lenta.

El ketoconazol es útil en formas cutáneas y óseas, 400 mg/día por vía oral hasta la remisión de las lesiones; después, 200 mg diarios por lo menos dos años. En modalidades pulmonares, hay muchos fracasos aun con dosis de 800 a 1 200 mg/día; como efectos adversos por las dosis altas y prolongadas pueden aparecer hepatotoxicidad y anomalías endocrinas.

Una alternativa son los derivados triazólicos; el itraconazol parece ser más potente y menos tóxico; se utilizan 200 a 400 mg/día por vía oral; se han observado mejorías, al igual que con fluconazol, que pasa al sistema nervioso central y se utiliza a dosis de 200 a 400 mg/día.

Experimentalmente ha probado ser activa la nikomicina, un inhibidor de la síntesis de polisacáridos de la pared celular, vía quitina-sintetasa. También se estudian polienos modificados, la caspofungina se ha utilizado *in vitro*, pero se han probado en seres humanos los nuevos derivados triazólicos, voriconazol a 7 mg/kg, dos veces al día y posaconazol 400 mg/día o 200 mg cuatro veces al día.

Pronóstico

En casi todas las formas primarias hay recuperación espontánea. Sólo 1 a 2 por 1 000 enfermos de coccidioidomicosis presentan enfermedad grave, como la forma meníngea. En los casos de diseminación, hay buen índice de curación con el tratamiento pero puede haber recurrencia. Quienes adquieren la enfermedad y no sufren síntomas quedan inmunes a la reinfección o ésta es más benigna. En embarazadas, se ha mejorado el pronóstico con el diagnóstico oportuno y la utilización de anfotericina B. Se puede recurrir a guías terapéuticas disponibles entrando "en línea" en *Practice Guidelines* del sitio Web de la *Infectious Diseases Society of America*: http://www.IDSociety.org

Prevención

Sería necesario disminuir el número de viajeros a zonas endémicas; están en riesgo: militares, agricultores, arqueólogos, paleontólogos, zoólogos, así como personal de laboratorio y hospitales; en Estados Unidos el problema se ha incrementado por las grandes corrientes migratorias al sudoeste del país. Por ahora, las medidas preventivas están dirigidas a controlar el polvo al pavimentar carreteras, plantar pasto o reforestar; incluso se ha llegado a aplicar aceite en el suelo. Se calculan grandes pérdidas financieras por el incremento en el último decenio, especialmente en SIDA. En inmunodeficientes, como pacientes con infección por VIH y con trasplante de órganos se debe considerar la quimioprofilaxis con azoles.

En el laboratorio, no debe permitirse gran desarrollo de los cultivos o éstos han de prohibirse en laboratorios no especializados. Antes de 10 días, han de cubrirse con agua para evitar la dispersión de las esporas y si el hongo se examina al microscopio, es necesario tratarlo previamente con formol. La vacuna de células muertas que protege a los animales de laboratorio contra enfermedad letal, al parecer no previene la enfermedad en seres humanos, en quienes hoy en día se prueba una vacuna de esférulas muertas, pero deberá valorarse a largo plazo; igualmente, en modelos animales se prueba una vacuna quimérica de proteínas de fusión a partir de *C. posadasii*.

Bibliografía

Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am, 2006;20:621-643.

Baptista-Rosas RC, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. Rev Iberoam Micol, 2007;24:100-105

Baua AJ, Negroni R, Arechavala A et al. Estudio de ocho casos de coccidioidomicosis en un hospital en Buenos Aires. Rev Iberoam Micol, 1999;16:11-13.

Beard JS, Benson PM, Skillman L. Rapid diagnosis of coccidioidomycosis with a DNA probe to ribosomal RNA. Arch Dermatol, 1993;129:1589-1593.

Castañón-Olivares LR, Aroch-Calderón A, Bazán-Mora E, Córdova-Martínez E. Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país. Rev Fac Med UNAM, 2004;47(4):145-148.

Crum NF, Ballon-Landa G. Coccidioidomycosis in pregnancy: Case report and review of the literature. Am J Med, 2006;119(993):11-17.

DiCaudo D. Coccidioidomycosis: A review and update. J Am Acad Dermatol, 2006;55:929-942.

Galgiani JN. Coccidioidomycosis: A regional disease of national importance. Rethinking approaches for control. Ann Intern Med, 1999;130(4 Pt 1):293-300.

Galgiani JH. Coccidioidomycosis. West J Med, 1993;159:153-171.

Graybill JR. Treatment of coccidioidomycosis. Curr Top Med Mycol, 1993;5:151-179.

Mischel PS, Vinters HV. Opportunistic coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Prevention issues and priorities. Clin Infect Dis, 1995;21(Suppl 1):S111-S113.

Muñoz B, Castañón LR, Calderón I, Vázquez ME, Manjarrez ME. Parasitic mycelial forms of Coccidioides species in Mexican patients. J Clin Microbiol, 2004;42:1247-1249.

Negroni-Briz R. Coccidioidomicosis. En: Torres-Rodríguez JM, Palacio A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (eds). Micología médica. Barcelona: Masson, 1993:11-22, 285-297.

Nosanchuk JD, Snedeker J, Nosanchuk JS. Arthroconidia in coccidioidoma: Case report and literature review, In: J Infect Dis, 1998;3(1):32-35.

Olivere JW, Meier PA, Fraser SI et al. Coccidioidomycosis-the airborne assault continues: An unusual presentation with a review of the history, epidemiology, and military relevance. Aviat Space Environ Med, 1999;70(8):790-796.

Pappagianis D. Coccidioides immitis. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:358-371.

Polesky A, Kirsch CM, Snyder LS et al. Airway coccidioidomycosis-report of cases and review. Clin Infect Dis, 1999;28(6):1273-1280.

Poncio-Mendes R, Negroni R, Bonifaz A, Pappagianis D. New aspects of some endemic mycoses. Medical Mycology, 2000;38(Suppl 1):237-241.

Diagnóstico diferencial

Si hay síntomas respiratorios, con tuberculosis, neumonías bacterianas, bronquitis, resfriado común, paracoccidioidomicosis (fig. 18-2, cap. 18) e histoplasmosis (fig. 17-3, cap. 17); el coccidioidoma, con alguna neoplasia. En piel y huesos, con tuberculosis o micobacteriosis, esporotricosis (figs. 13-6 y 13-7, cap. 13), micetoma (figs. 12-2 y 12-3, cap. 12), leishmaniasis, blastomicosis (fig. 19-2, cap. 19), tularemia, sífilis, osteomielitis y epiteliomas.

Las esférulas de *Coccidioides* deben diferenciarse de *Cryptococcus* (fig. 21-8, cap. 21), *Candida* (fig. 20-22, cap. 20) y *Blastomyces* (fig. 19-7, cap. 19); no debe confundirse con los esporangios que se observan *in vitro* en los mucorales (fig. 22-8, cap. 22).

Tratamiento

Debe individualizarse; por lo general, depende de la gravedad de la infección pulmonar, la diseminación y los factores de riesgo. En casos benignos, reposo y medicamentos sintomáticos, como analgésicos, antipiréticos y antitusivos. Si hay síntomas pulmonares localizados y graves, lobectomía o resección segmentaria, sobre todo ante hemoptisis por cavernas.

En presentaciones graves, el tratamiento más adecuado es la anfotericina B (cap. 35). Se aplica por venoclisis a razón de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal al día, sin sobrepasar la dosis total de 1 a 3 g en un periodo de seis meses; se empieza con esquemas de 5 mg diluidos en 500 ml de solución glucosada al 5% para pasar lentamente en cuatro a seis horas; esta solución debe protegerse de la luz, pues es inestable ante exposición prolongada. Algunos recomiendan 20 mg/día en el transcurso de 10 semanas.

El medicamento produce irritación local importante por lo que se aconseja utilizar una llave de dos vías para disminuir la flebitis y proporcionar de manera intermitente solución fisiológica a goteo lento, o 10 a 30 mg de heparina, o ambas. Con frecuencia se presentan efectos colaterales agudos, como cefalea, escalofrío, anorexia, náusea, vómito y fiebre, y crónicos, como nefrotoxicidad; esto último hace indispensable vigilar el nitrógeno ureico y la creatinina. Los efectos colaterales agudos se contrarrestan o previenen, al iniciar la venoclisis, con el uso de difenhidramina, 10 a 30 mg, o maleato de clorofeniramina, 10 mg por vía oral, o succinato de hidrocortisona, 50 mg por vía intravenosa.

En vista de lo anterior, casi nunca se proporciona la dosis idónea de anfotericina. Se aumenta gradualmente según la tolerancia y, por lo general, se sostiene hasta la remisión de los síntomas.

Si hay meningitis, se puede dar por vía intratecal, 1 mg cada dos a tres días, diluyendo en la jeringa con 5 ml de líquido cefalorraquídeo antes de inyectar. En embarazadas con enfermedad diseminada, el tratamiento de elección es la anfotericina B que mejora la mortalidad materna y neonatal; están contraindicados los derivados azólicos por el riesgo de teratogenicidad. Si está disponible, se puede utilizar anfotericina de complejos lipídicos o liposomales (cap. 35).

Otra opción es el miconazol, pero es muy tóxico; se usan 80 a 1 600 mg/día en venoclisis lenta.

El ketoconazol es útil en formas cutáneas y óseas, 400 mg/día por vía oral hasta la remisión de las lesiones; después, 200 mg diarios por lo menos dos años. En modalidades pulmonares, hay muchos fracasos aun con dosis de 800 a 1 200 mg/día; como efectos adversos por las dosis altas y prolongadas pueden aparecer hepatotoxicidad y anomalías endocrinas.

Una alternativa son los derivados triazólicos; el itraconazol parece ser más potente y menos tóxico; se utilizan 200 a 400 mg/día por vía oral; se han observado mejorías, al igual que con fluconazol, que pasa al sistema nervioso central y se utiliza a dosis de 200 a 400 mg/día.

Experimentalmente ha probado ser activa la nikomicina, un inhibidor de la síntesis de polisacáridos de la pared celular, vía quitina-sintetasa. También se estudian polienos modificados, la caspofungina se ha utilizado *in vitro*, pero se han probado en seres humanos los nuevos derivados triazólicos, voriconazol a 7 mg/kg, dos veces al día y posaconazol 400 mg/día o 200 mg cuatro veces al día.

Pronóstico

En casi todas las formas primarias hay recuperación espontánea. Sólo 1 a 2 por 1 000 enfermos de coccidioidomicosis presentan enfermedad grave,

Quimby SR, Connolly SM, Winkelmann RK, Smilack SD. Clinicopathologic spectrum of specific cutaneous lesions of disseminated coccidioidomycosis. J Am Acad Dermatol, 1992;16:79-85.

Stevens DA. Coccidioidomycosis. N Engl J Med, 1995; 322:1077-1082.

Toriello C, Reyes-Montes R, Taylor ML. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. Rev Invest Clin, 1997;49:501-505.

Winn RE, Johnson R, Galgiani JN et al. Cavitary coccidioidomycosis with fungus ball formation. Diagnosis by fiberoptic bronchoscopy with coexistence of hyphae and spherules. Chest, 1994;105(2):412-416.

Ziemmer EL, Pappagianis D et al. Coccidioidomycosis in horses: 15 cases (1975-1984). J Med Vet Med Assoc, 1992;201:910-916.

Zimmerman CR, Sngdker D, Pappagianis D. Characterization of Coccidioides immitis isolates by restriction fragment length polymorphism. J Clin Microbiol, 1994;32:3040-3042.

17

Histoplasmosis

En diciembre de 1905, en la zona del Canal de Panamá, el joven patólogo Samuel Taylor Darling describió de manera muy completa la enfermedad que hoy lleva su nombre, al practicar la necropsia de un sujeto del grupo étnico afroamericano originario de La Martinica; encontró en los histiocitos microorganismos intracelulares que consideró un protozoario con cápsula y lo denominó *Histoplasma capsulatum*. En 1906, señaló que se trataba de una nueva enfermedad al diagnosticar dos sujetos con esplenomegalia y los microorganismos intracelulares semejantes a los del kala-azar pero sin blefaroplasto.

En 1906, Strong publicó en Filipinas una descripción similar menos completa. En 1913, en Hamburgo, el estudiante brasileño Henrique da Rocha-Lima concluyó que la histoplasmosis era una micosis y no un protozoario, al comparar los cortes histológicos del primer caso panameño con una linfangitis epizoótica equina. En 1926, Riley y Watson describieron un caso en Minnesota.

En 1929, Dodd y Tomkins diagnosticaron *in vivo* un caso en la niñez; William de Monbreun cultivó el hongo y reprodujo la enfermedad en animales; este descubrimiento, en el cual se señaló la naturaleza dimorfa del hongo, fue presentado en 1933 y publicado en 1934; en este último año, Hansmann y Schenken también cultivaron el hongo y lo llamaron especie de *Scepedonium*.

En 1944, Amos Christie y Paterson realizaron pruebas de histoplasmina en personas con calcificaciones y reacción negativa a la tuberculina, lo que les permitió señalar la amplia distribución de la enfermedad.

En 1945 y 1946, Carroll Palmer estableció la prevalencia de las presentaciones subclínicas; Parsons y Zarafonetis comunicaron siete casos y recopilaron 71, estudiados de 1905 a 1945. En 1948, en Bethesda, se llevó a cabo el primer seminario de histoplasmosis, durante el cual se confirmó la presencia de la enfermedad en animales silvestres y la utilidad diagnóstica de la intradermorreacción y la fijación del complemento.

En 1940, Negroni estudió el primer caso en Argentina y, en 1948, Emmons aisló el microorganismo de madrigueras de rata. En 1947, se detectó una epidemia en Oklahoma. En 1955, Schwarz, Straub y Surviansky establecieron las características clinicopatológicas de la infección inicial.

En 1949, Perrin y Martínez Báez diagnosticaron mediante estudios histopatológicos el primer caso en México; sin embargo, datos encontrados en 1895 en un acta de Salubridad Pública del estado de Nuevo León señalan posibles casos de histoplasmosis epidémica en mineros expuestos a guano de murciélago. En 1979, Kwon-Chung descubrió la forma teleomorfa, como *Emmonsiella capsulata*; posteriormente McGinnis y Katz la transfirieron al género *Ajellomyces*.

Sinonimia

Enfermedad de Darling, histoplasmosis clásica, enfermedad de las cavernas, enfermedad del valle de Ohio, reticuloendoteliosis.

Definición

La histoplasmosis americana o *capsulati* es una micosis sistémica que afecta el sistema reticuloendotelial. Se origina por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* variedad *capsulatum*, presente en excretas de murciélagos y algunas aves. Se adquiere por inhalación y generalmente es asintomática en áreas endémicas. En 95% de los afectados es subclínica o benigna y, en una proporción baja, es pulmonar progresiva o cutánea crónica; en los histiocitos se encuentran levaduras pequeñas.

La histoplasmosis africana o *duboisii* es ocasionada por *Histoplasma capsulatum* variedad *duboisii*; se caracteriza por lesiones granulomatosas o supurativas, principalmente cutáneas, subcutáneas u óseas; en las células gigantes, se encuentran levaduras grandes.

Histoplasmosis africana

Por estudios retrospectivos, se cree que la enfermedad comunicada en 1922 por Blanchard y Lefron y por Brumpt en 1936, corresponde a histoplasmosis africana. En 1943, Duncan, en Ghana, observó las levaduras grandes en un minero. En 1945, Catanei y Kervan encontraron alteraciones parecidas en un paciente de Sudán. En 1952, Dubois aisló el hongo en un sujeto con lesiones cutáneas, y el mismo año Vanbreuseghem lo denominó *Histoplasma duboisii*. En 1957, Drouhet y Schwartz, y lo mismo Ciferri, en 1960, lo llamaron *Histoplasma capsulatum* variedad *duboisii*. En 1964, Cockshott y Lucas acuñaron el término "histoplasmosis *duboisii*" y, en 1994, Gugnani y colaboradores lo aislaron del suelo en una cueva de murciélagos en Nigeria.

En 1873, Rivolta notó la presencia de organismos levaduriformes; en 1883, el mismo autor y Micellone llamaron al agente *Cryptococcus farciminosum* que fue cultivado hasta 1895 por Marcone. En 1985 Weeks, Padhye y Ajello reconocieron el parecido con el género *Histoplasma*.

Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita considerada como la micosis respiratoria más frecuente en el mundo (fig. 17-1). Se han estimado 40 millones de enfermos y se calculan 200 000 casos nuevos al año. Las áreas endémicas más importantes se sitúan en el continente americano. En áreas no endémicas, la incidencia es de 0.5 a 2.7.

En Estados Unidos, predomina en Missouri, Kentucky, Tennessee, sur de Illinois y Ohio; también se observa en el norte de Panamá, Honduras, Guatemala, Nicaragua, Venezuela, Colombia, Perú, Brasil, Argentina, Surinam, Jamaica, Puerto Rico, Belice, Alaska, Burma, Indonesia, Filipinas, Turquía, Israel, Suiza, Australia y Asia. En México, se ha informado sobre todo en la parte sur: Campeche, Tabasco, Chiapas, Guerrero y, en el norte, en San Luis Potosí, Nuevo León y Tamaulipas; datos recientes muestran mayor número de casos en Veracruz y Oaxaca.

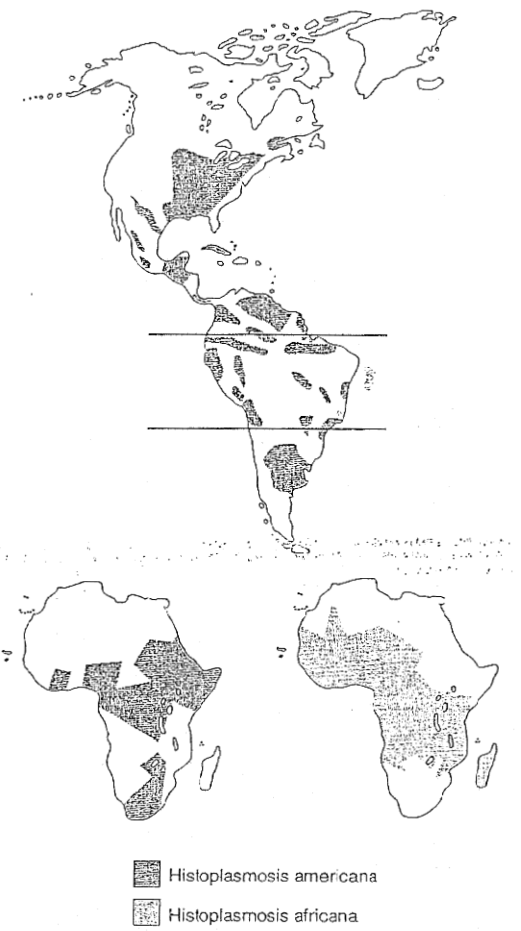


Fig. 17-1. Distribución geográfica de la histoplasmosis.

En lugares, como Cincinnati, Ohio, Illinois y Missouri, 80% de la población de 20 años de edad presenta respuesta positiva a la histoplasmina. En la cuenca del Río de la Plata en Argentina, se calcula que hay 7 millones de infectados y que 31 a 41% de la población general tiene infecciones asintomáticas.

Se presenta en todos los grupos étnicos; antes de la pubertad afecta por igual a ambos sexos; en adultos predomina en varones con una relación de 3:1. La mayoría de los pacientes son varones caucásicos y de más de 50 años de edad.

No hay relación con la ocupación sino con la exposición, pero se ha considerado un factor de riesgo ocupacional en mineros, arqueólogos, espeleólogos, guías de turistas, visitantes de sitios naturales y exploradores de cavernas.

En inmunodeficientes, el hongo actúa como oportunista; se consideran factores favorecedores: linfomas, leucemia, trasplantes de órganos, uso de glucocorticoides, o inmunosupresores, así como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se ha informado relación con HLA-B7 y HLA-B22, pero no está claramente probado que sea un factor de riesgo.

Es la tercera micosis en frecuencia en pacientes con SIDA (10%), en quienes la incidencia varía de 2.7% en Houston a 5% en Argentina y a 50% en Indianápolis.

Por exposición a grandes números de esporas, se han observado más de 200 epidemias, algunas familiares al limpiar silos, en obreros al dar mantenimiento a aparatos de aire acondicionado, en niños al limpiar parques, en militares que pernoctan en casas abandonadas, en exploradores de cuevas, así como en prisiones y escuelas; la más grande sucedió entre 1975 y 1979 en Indiana y afectó a cerca de 150 000 personas. La maldición de los faraones en Egipto pudo corresponder a un brote epidémico de histoplasmosis o igualmente estas infecciones respiratorias de trabajadores y arqueólogos pueden ser atribuibles al *Aspergillus*.

Hasta 1972 se conocían 116 casos de la forma africana, la cual se ha observado sobre todo en África ecuatorial entre los desiertos Sahara y Kalahari, así como entre Senegal y Uganda; algunos casos se han encontrado en Japón y Madagascar. Se ubica en cualquier grupo étnico, de los 2 a los 70 años de edad y es más frecuente en varones. En 1991, se registró una epizootia en 21 mandriles en Texas, ocho de los cuales habían nacido en Estados Unidos, 13 venían de Senegal y siete de Kenia.

La variedad *farciminosum* se encuentra en África, Europa del este, Medio Oriente, Asia, Lejano Oriente y no se sabe de su introducción al Nuevo Mundo.

Etiopatogenia

El agente causal es *Histoplasma capsulatum* (Darling, 1906); se conocen tres variedades: *capsulatum*, *duboisii* (Drouhet, 1957) y *farciminosum* ([Rivoltaj] Weeks, Padhye y Ajello, 1985) y ocasionan histoplasmosis americana, africana y farciminosa. El estado perfecto o teleomorfo es *Emmonsiella capsulata* (Kwon-Chung, 1972) o *Ajellomyces capsulatus* ([Kwon-Chung] McGinnis y Katz, 1927), hongo clasificado en la familia Arthrodermataceae de Ascomycotina.

Histoplasma capsulatum variedad *capsulatum* y variedad *duboisii* tienen cepas idénticas, sólo difiere esta última por su ausencia de actividad de ureasa; tienen los mismos patrones de restricción del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA).

Histoplasma capsulatum es un hongo dimorfo con fase saprofítica micelial que produce macroconidios de naturaleza polisacárida y que vive sobre todo en climas tropicales y subtropicales (fig. 17-2); los nichos abiertos son suelos con alto contenido de nitrógeno y guano de pájaros, pollos, murciélagos, así como de algunas aves. La temperatura promedio es de 22 a 29°C, la precipitación pluvial de 100 mm y la humedad relativa, de 67 a 87%; los nichos cerrados son cuevas que tienen condiciones ambientales similares. En México, se ha relacionado con minas de plata y mercurio.

La infección se inicia con la inhalación de aerosoles que contienen microsporas (microconidios) y pequeños fragmentos de hifas procedentes de la fase micelial del hongo. Los conidios contaminantes son transportados por el aire; entre los vectores importantes están murciélagos y armadillos. Hay enfermedad natural en perros, gatos y otros animales, pero no se ha demostrado su existencia natural en aves.

La enfermedad endémica ocurre por exposición a pequeños números de conidios y es generalmente asintomática; la modalidad epidémica es por exposición a altas cantidades de microorganismos y casi siempre da lugar a enfermedad pulmonar aguda.

Los conidios penetran por inhalación, son fagocitados por macrófagos, se produce alveolitis y en el sistema reticuloendotelial se transforman en levaduras; estos microorganismos fagocitados pueden observarse en bazo, médula ósea, ganglios, hígado y suprarrenales (fig. 17-2); hay diseminación hematógena rápida y transitoria. Casi siempre originan una enfermedad autolimitada (benigna) que desaparece dejando

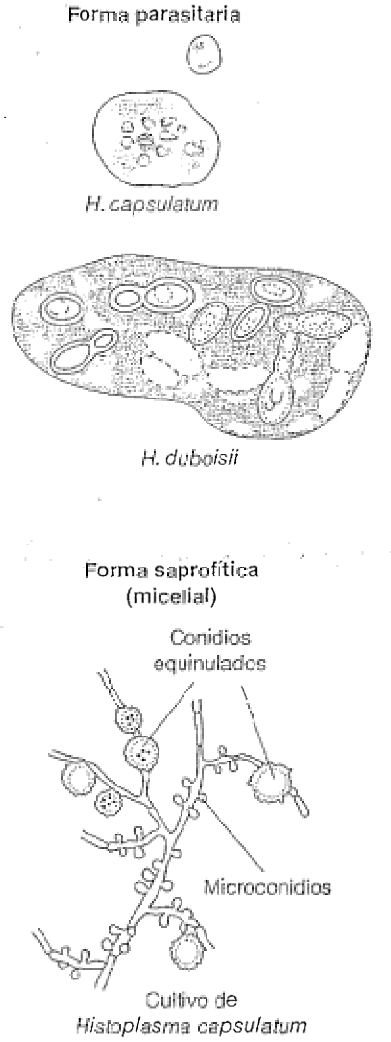


Fig. 17-2. Histoplasmosis, fases parasitaria y saprofítica. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diag Lab Myc Méd. Paris: Maloine, 1979.)

calcificaciones en pulmones y bazo, y queda hipersensibilidad al antígeno e inmunidad a la reinfección, que depende del sistema fagocítico mononuclear.

Pocas veces la enfermedad se hace crónica y progresiva (oportunista); generalmente predispone un defecto anatómico o una deficiencia de la inmunidad celular, como ante linfomas, trasplante renal y SIDA, u ocurre una reacción granulomatosa con caseosis y se relaciona con fibrosis e hipersensibilidad que se manifiesta años después como una masa fibrosa y encapsulada por hipersensibilidad a los antígenos del hongo, el cual permanece atenuado pero viable en la zona de caseosis. La histoplasmosis cutánea primaria se origina por inoculación accidental y es excepcional.

La variedad *duboisii* tiene características micológicas, serológicas y fisiológicas semejantes a las de la variedad *capsulatum*; se adquiere por vía respiratoria; es probable que la fase saprofítica sea similar. Se ha encontrado en mandriles; asimismo, se ha aislado a partir de guano de murciélagos. La variedad *farciminosum* suscita linfangitis epizoótica equina.

Clasificación

Primoinfección asintomática.
Infección pulmonar aguda.
Infección pulmonar crónica.
Histoplasmosis diseminada aguda.
Histoplasmosis diseminada crónica.
Enfermedad mediada inmunitariamente (histoplasmoma, fibrosis mediastínica y síndrome ocular) (cuadro 17-1).

Cuadro clínico

El periodo de incubación es de 5 a 18 días. La forma subclínica que ocurre en 95% de los infectados no genera síntomas específicos. La modalidad sintomática se presenta sobre todo en menores de 10 años de edad y mayores de 60; da manifestaciones de resfriado común, tos productiva, dolor pleural, disnea y disfonía, en ocasiones se acompaña de eritema nudoso o polimorfo (fig. 17-3); desaparece en dos a tres semanas o empeora y se acompaña de fiebre, sudación, reducción de peso y hemoptisis. Por lo general se autolimita y sólo en 1% progresa a enfermedad diseminada crónica.

La presentación cutánea primaria provoca un chancro ulcerado indoloro con adenopatía regional; cura sola en semanas o meses.

La forma epidémica se manifiesta por neumonía atípica o miliar con gran ataque al estado general y fiebre. Las modalidades diseminadas sólo se presentan en uno de cada 5 000 a 50 000 infectados; predominan en inmunodeficientes y en los extremos de la vida.

En las formas fulminantes hay fiebre, mal estado general, hepatosplenomegalia y pancitopenia; 80% de los enfermos es menor de un año de edad. En adultos, las presentaciones cróni-

Cuadro 17-1. Clasificación de la histoplasmosis

- Benigna
  - Endémica
    - Subclínica (positiva para histoplasmina)
    - Pulmonar sintomática
    - Cutánea primaria (accidental)
  - Epidémica
    - Pulmonar aguda
      - Primaria
      - Reinfección
    - Diseminada
- Oportunista
  - Diseminada
    - Fulminante infantil
    - Crónica de adultos
    - Fulminante en inmunodeficientes
  - Pulmonar crónica
    - En SIDA
    - Relacionada con neumopatía
    - Cavitaria
- Fibrosis aberrante e hipersensibilidad
  - Histoplasmoma
  - Fibrosis mediastínica

SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

cas se manifiestan en 6% por lesiones cutáneas polimorfas: pápulas, nódulos, úlceras, abscesos, celulitis y paniculitis; en 75%, hay manifestaciones bucales: úlceras bucofaríngeas dolorosas, nódulos en lengua y encías e incluso laringe; en 50% se presenta hepatomegalia y, en 3%, esplenomegalia; en ocasiones hay meningitis, endocarditis, úlceras intestinales o genitales y enfermedad de Addison por afección a las glándulas suprarrenales (fig. 17-4).

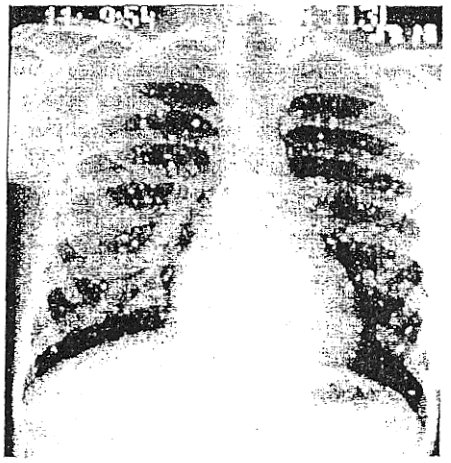


Fig. 17-3. Histoplasmosis sintomática pulmonar.

La histoplasmosis es una de las infecciones micóticas sistémicas más frecuentes en varones con SIDA con conteos de CD4 menores de 200, y se observan lesiones cutáneas o mucosas, así como síntomas generales, como fiebre, disminución de peso, hepatosplenomegalia, pancitopenia e incluso endocarditis. En piel, no hay manifestaciones específicas; se han observado exantemas de pápulas umbilicadas, nódulos, úlceras, abscesos fríos y placas eritematoescamosas o verrugosas.

Otras veces, las alteraciones clínicas dependen del órgano afectado y pueden simular otros padecimientos. No se ha demostrado plenamente su origen por *Histoplasma* del llamado síndrome de histoplasmosis ocular presuntiva (SHOP) que es una coriorretinitis que afecta mujeres caucásicas de 30 a 50 años de edad con HLA-B7 y Drw2.

La histoplasmosis *duboisii* puede generar lesiones relativamente benignas y localizadas en piel, tejido celular, ganglios linfáticos y huesos,

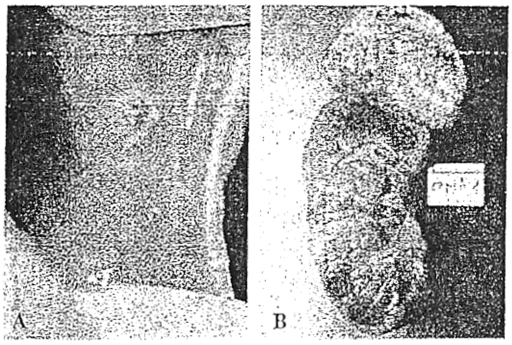


Fig. 17-4. Histoplasmosis diseminada. *A*, úlcera bucal; *B*, afección suprarrenal que condujo a enfermedad de Addison.

o ser grave y afectar pulmones, médula ósea, hígado y bazo.

Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio casi siempre es negativo. Se realiza un frotis con sedimento de esputo o lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo, sangre, material de biopsia o punción esternal de aspirado de médula ósea, que se fija en alcohol metílico durante 10 min, es grampositivo y se tiñe con Wright o Giemsa; con estos colorantes habitualmente la pared celular no se tiñe y aparece como un halo claro, el citoplasma toma una forma semilunar que se concentra en un polo y se colorea de azul oscuro, y el resto toma un azul celeste. Dentro o fuera de los macrófagos, se observan levaduras de 2 a 4 micras, ovoides, con pequeñas blastosporas.

En la variedad *duboisii*, se observan abundantes levaduras de mayor tamaño, que miden 12 a 15 micras de diámetro (fig. 17-2).

El cultivo con aislamiento de *H. capsulatum* es el criterio diagnóstico absoluto (fig. 17-5). Previo aseo bucal, se obtiene el primer esputo de la mañana, o material de lavado gástrico, pus, orina, sangre, o aspirado de médula ósea. Se realiza en agar sangre, agar-patata, agar con extracto de levadura, sin antibióticos y se coloca a 25°C, de preferencia en bolsas de plástico para evitar la desecación, y se conservan durante 6 a 12 semanas.

En general, las colonias aparecen junto a otros contaminantes, por lo que deben resembrarse. Al principio las colonias son lisas, cerebriformes, blanquecinas o de color rosado; después son vellosas y de color blanco o café (marrón) pardo. Los cultivos deben realizarse en tubos con tapón de seguridad (Medidas de seguridad, cap. 5). A la temperatura ambiente, puede haber colonias blancas (tipo A, albino) o de color pardo claro a oscuro o marrón (tipo B, *brown*). En México, estas últimas predominan en los aislamientos de la naturaleza y de histoplasmosis asociada a SIDA; producen mayor número de microconidios. Los cultivos de sangre también se pueden realizar por lisis-centrifugación con saponina, en pacientes con SIDA e histoplasmosis son positivos en 60%.

En el examen microscópico de la colonia, se observan filamentos de 1.2 a 2.5 micras de diámetro, largos, ramificados y tabicados; a los lados de las hifas, hay microconidios esféricos o piriformes de 2 a 4 micras de diámetro, sésiles o unidos por pequeños pedículos. Lo más característico son los macroconidios equinulados, redondeados o piriformes, que miden de 8 a 14 micras de diámetro y nacen en conidióforos tubulares; las equinulaciones son proyecciones digitiformes de la pared con ligeras variaciones de tamaño. En 10% de los primocultivos, se observan conidios lisos del mismo tamaño, y en 30% de los subcultivos, conidios equinulados.

La conversión a la fase de levadura no es fácil, se logra al sembrar en agar sangre adicionado con peptona y cisteína a pH de 7.4, agar infusión cerebro-corazón con 5% de sangre de conejo, o en medio de Kurung; se colocan a 37°C y se tapan los tubos para aumentar la presión de CO_2; al principio aparece micelio o seudomicelio; después la colonia es lisa y microscópicamente se encuentran levaduras de 2 a 4 micras de diámetro con blastosporas de cuello estrecho y un solo núcleo. También se pueden detectar exoantígenos; esta técnica consiste en matar, centrifugar y concentrar el hongo por estudiar y confrontar con un suero y antígeno conocidos, y comparar con el exoantígeno por definir.

Histoplasma duboisii e *Histoplasma capsulatum* son idénticos en los medios de cultivo.

La enfermedad experimental se provoca en cricetos (hámsteres) dorados, o ratones. Se inocula por vía intraperitoneal un machacado de la biopsia o esputo mezclado con antibióticos; a las cuatro semanas, se practica necropsia para estudiar y cultivar hígado y bazo. En perros, se ha producido enfermedad experimental al inocular conidios en aerosol.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar, coccidioidomicosis (fig. 16-5, cap. 16), paracoccidioidomicosis (fig. 18-2, cap. 18), criptococosis, neumonías virales y bacterianas o por *P. jirovecii*, fibrosis pulmonar intersticial difusa, leishmaniasis visceral (kala-azar), mononucleosis infecciosa, brucelosis, enfermedad de Gaucher y paludismo; las presentaciones cutáneas, con neoplasias, sífilis tardía, celulitis y esporotricosis (fig. 13-5, cap. 13).

En el estudio histopatológico, con *Leishmania*, parásito redondeado con cinetoplasto y con *Toxoplasma gondii*, parásito más pequeño que no se colorea ni es intrahistiocítico.

El agente patógeno es muy parecido a *Candida (Torulopsis) glabrata* (cap. 20), *Cryptococcus neoformans* (fig. 21-8, cap. 21), *Coccidioides immitis* (figs. 16-9 a 16-11, cap. 16) y *B. dermatitidis* (fig. 19-7, cap. 19); las colonias, con *B. dermatitidis* (fig. 19-5, cap. 19), *C. immitis* (fig. 16-10, cap. 16), *Scepedonium* y *Chrysosporium* (cap. 31).

Complicaciones

El padecimiento se relaciona con tuberculosis. Las formas cavitadas pueden quedar invadidas por bolas fúngicas por *Aspergillus*; si afecta glándulas suprarrenales, hay enfermedad de Addison; las úlceras intestinales ocasionan síndrome de absorción intestinal deficiente y la pericarditis puede generar estenosis valvular.

Tratamiento

Debe individualizarse; en un huésped normal, no es necesario. En formas benignas, reposo y medidas generales; en presentaciones localizadas granulomatosas o con cavitación, tratamiento quirúrgico y anfotericina B.

En mocalidades graves, la terapéutica más adecuada es la anfotericina B, a razón de 0.6 mg/kg de peso corporal al día, durante seis semanas; en la forma pulmonar, casi siempre bastan 500 mg como dosis total; en las presentaciones crónicas, se requieren 1 a 2 g. En casos cerebrales, se recomienda la aplicación por vía intratecal (cap. 35).

La sulfadiazina es poco activa; tiene mejor actividad el trimetoprim con sulfametoxazol a razón de 80/400 mg dos veces al día por varios meses.

El ketoconazol se recomienda en dosis de 200 a 400 mg/día por varios meses. Itraconazol y fluconazol son eficaces; el primero se proporciona en dosis de 200 a 400 mg/día durante seis meses y luego 100 mg/día; éste también es el mejor tratamiento para la forma africana. El segundo se recomienda en dosis diarias de 150 a 300 mg.

Pronóstico

En la mayoría es benigno; la forma pulmonar aguda casi siempre cura sola; la crónica pulmonar, en 80%, y la cavitada, en 20%; en la modalidad diseminada y en SIDA, es infrecuente la recuperación, la mortalidad es de 83 a 100%. La forma cutánea primitiva cura sola pero en inmunodeficientes puede haber diseminación. La mayoría de los enfermos con tratamiento se recupera rápidamente y no hay recurrencias.

Prevención

En áreas contaminadas, uso de mascarillas y aspersión de formol al 3%; los lotes de tierra con excremento de murciélagos o aves deben eliminarse y trabajar en tierras húmedas. En pacientes con infección por VIH, se recomienda evitar la exposición a lugares presumiblemente con altos contenidos de esporas de *Histoplasma*, como sitios con excremento de aves o cavernas. No está claro el papel de la quimioprofilaxis con itraconazol.

Bibliografía

Angius AG, Viviani MA, Muratori S et al. Disseminated histoplasmosis presenting with cutaneous lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol, 1998;10(2):182-185.

Ashford DA, Hajjeh RA, Kelley MF et al. Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society Annual Convention, Texas, 1994. Am J Trop Med Hyg, 1999;60(6):899-903.

Bonifaz A, Cancela R, Novales J et al. Cutaneous histoplasmosis associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Int J Dermatol, 2000;39:30-40.

Buitrago MJ, Gómez-López A, Monzón A et al. Evaluación de una prueba de PCR cuantitativa para el diagnóstico clínico de histoplasmosis importada. Enferm Infec Microbiol Clin, 2007;25(1):16-22.

Gaugani HC, Mutoe F et al. Natural focus of *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* in a bat cave. Mycopathologia, 1994;127:151-157.

Hamilton AJ. Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and *Penicillium marneffeii*: Current status and future trends. Med Mycol, 1998;36:335-364.

Khalil MA, Hassan AW, Gugnani HC. African histoplasmosis: Report of four cases from north-eastern Nigeria. Mycoses, 1998;41(7-8):293-295.

Myers SA, Kamino H. Cutaneous cryptococcosis and histoplasmosis coinfection in a patient with AIDS. J Am Acad Dermatol, 1996;34(5 Pt 2):898-900.

Negroni R, Taboada A, Benetucci J et al. Manifestaciones cutaneomucosas de la histoplasmosis en pacientes con SIDA. Rev Arg Darin, 1990;71:71-78.

Orozco-Topete RL, Reyes E. Cutaneous histoplasmosis in nine patients withs AIDS. Rev Invest Clin, 1998; 50(6):525-528.

Pedroza-Seres M, Quiroz-Mercado H, Granados J, Taylor ML. The syndrome of presumed ocular histoplasmosis in Mexico: A preliminary study. J Med Vet Mycol, 1994;32(2):83-92.

Reyes M, Arenas R, Pichardo P, Vick R, Torres A, Zacarías R. Histoplasmosis cutánea y SIDA. Gac Méd Méx, 2003;139(3):270-275.

Romano C, Castelli A, Laurini L. Case report. Primary cutaneous histoplasmosis in an immunosuppressed patient. Mycoses, 2000;43:151-154.

Schineider-Casotti JA, Queiroz-Reuter-Mota T, Gonçalves-Ferrerira CU et al. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients Espírito Santo State, Brazil: A clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). Braz J Infect, Dis 2006;10(5):327-330.

Solari R, Corti M, Cangelosi D, et al. Disseminated histoplasmosis with lesions restricted to the larynx in a patient with AIDS. Report of a case and review of the literature. Rev Iberoam Micol, 2007;24:164-6.

Suh K, Anekthananon T, Mariuz P. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS. Case report and review. Clin Infect Dis, 2001;32(3):483-491.

Taylor MI, Granados I, Toriello C. Biological and sociocultural approaches of histoplasmosis in the State of Guerrero, Mexico. Mycoses, 1996;39(9-10):375-379.

Taylor ML, Morales-Quiroz A, Chávez-Cortés CR et al. Actualidades inmunológicas y moleculares sobre la epidemiología de la histoplasmosis en Morelos, México. Gac Méd Méx, 2000;136(5):441-448.

Taylor ML, Pérez-Mejía A, Yamamoto-Furusho JK, Granados J. Immunologic, generic and social human risk factors associated to histoplasmosis: Studies in the State of Guerrero, Mexico. Mycopathologia, 1997;138(3):137-142.

Tewar R, Wheat LJ, Ajello L. Agents of histoplasmosis. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Tapley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:373-393.

Valdez H, Salara RA. Bar-associated histoplasmosis in returning travelers: Case presentation and description of a cluster. J Travel Med, 1999;6(4):258-260.

Velasco-Castrejón O, González-Ochoa A. Primary pulmonar epidemic histoplasmosis in a abandoned mine. Mykosen, 1977;20:393-399.

18

Paracoccidioidomicosis

En 1908, Adolfo Lutz, en Brasil, describió como granuloma seudococcidioidal la enfermedad de dos pacientes con lesiones en boca y ganglios; señaló el dimorfismo del hongo y clasificó la enfermedad dentro del grupo de las hifoblastomicosis.

Entre 1909 y 1912, Alfonso Splendore, un italiano que trabajaba en Sao Paulo, describió la clínica y la histología de este parásito, y clasificó al hongo como una levadura ascomicetal y lo denominó *Zymonema brasiliensis*. En 1916, Moses demostró los anticuerpos circulantes y, en 1927, Fonseca y Arêa Leão, la hipersensibilidad cutánea.

En 1928, Almeida y Lacaz, en Brasil, sugirieron el género *Paracoccidioides* y el primero de ellos, en 1930, concluyó sus estudios y separó el granuloma coccidioidal americano del paracoccidioidal brasileño y llamó al hongo *Paracoccidioides brasiliensis*. En 1930, Pablo Negroni publicó el estudio micológico de 50 pacientes observados en Buenos Aires, pero ya había demostrado desde 1921 su dimorfismo *in vitro*. En 1936, Motea y Pupo clasificaron la enfermedad en tegumentaria, ganglionar, visceral y mixta.

En 1940, Oliveira Ribeiro, en Sao Paulo, introdujo el tratamiento con sulfonamidas. En 1942, Conant y Howell denominaron al hongo *Blastomyces brasiliensis* y, en 1955, Segretain y Drouhet reprodujeron la enfermedad en animales de experimentación. En 1958, Lacaz y Sampaio utilizaron la anfotericina B. El hongo ha sido aislado del suelo en pocas ocasiones: en 1966, por Negroni en Argentina y, en 1971, por María Albornoz en Venezuela. A partir de 1968, Ángela Restrepo y su grupo han efectuado muchos estudios importantes en Colombia: comunicación de casos, tratamiento, respuesta inmunitaria, estudios experimentales, efectos de la acidez sobre el crecimiento de *Paracoccidioides*, distribución geográfica de la sensibilidad al hongo y las relaciones de éste con su ambiente.

En 1971, en el Primer Simposio Panamericano de Paracoccidioidomicosis, se estableció definitivamente este término. En 1986, Naiff y colaboradores aislaron al hongo de armadillos (*Dasypus novemcinctus*) en el estado de Pará en Brasil; posteriormente, en Botucatu y también en el suelo de Minas Gerais.

En 1950, González Ochoa (fig. 1-11, cap. 1) y Esquivel describieron el primer paciente en México y, poco después, el primero comunicó otros dos, demostrando que la vía de entrada es pulmonar y no como se creyó mucho tiempo, que la inoculación era cutánea. En 1980, Velasco Castrejón, mediante estudios epidemiológicos, recopiló 56 casos en México.

Sinonimia

Blastomicosis sudamericana, blastomicosis latinoamericana, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, granuloma paracoccidioidal.

Definición

Micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*; se adquiere por inhalación y se localiza en aparato respiratorio o se disemina a mucosa buconasofaríngea, ganglios linfáticos, piel, huesos o vísceras. Puede dar una infección subclínica o ser de evolución aguda, subaguda o crónica, e incluso causar la muerte.

Datos epidemiológicos

Es exclusiva de zonas húmedas de Latinoamérica (fig. 18-1). La frecuencia real se desconoce, por no ser enfermedad de notificación obligatoria; se estima que se presentan infecciones asintomáticas en 30% de individuos de áreas endémicas. Se han registrado 8 000 enfermos sintomáticos; en áreas de alta endemia, se calculan 225 casos por año (0.8 por 100 000 habitantes). Se observa en cualquier edad, grupo étnico o sexo, predomina en varones con una relación de 9:1 (en México de 28:1) y sobre todo de los 30 a 50 años de edad.

En niños, se observa en 5% y afecta a ambos sexos por igual. Se ubica en áreas rurales o suburbanas y sobre todo en campesinos. Se consideran factores predisponentes, depresión de la inmunidad, desnutrición y factores hormonales o fisiológicos. Se ha relacionado con HLA-A9, HLA-B13 y HLA-B40. No se transmite de un ser humano a otro ni se conoce la enfermedad en animales. En zonas endémicas se ha asociado a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Su distribución geográfica está limitada por los Trópicos de Cáncer y de Capricornio. La zona donde se presenta se conoce como la "reservárea" de paracoccidioidomicosis entre los 30 grados de latitud sur y los 34 grados al norte, con precipitación pluvial de 500 a 2 000 mm, temperatura de 14 hasta 30°C y altitudes de 500 a 2 000 m. Este término fue acuñado por Borelli (1964) para indicar las áreas donde vive el hongo en la naturaleza y de donde se puede adquirir la infección.

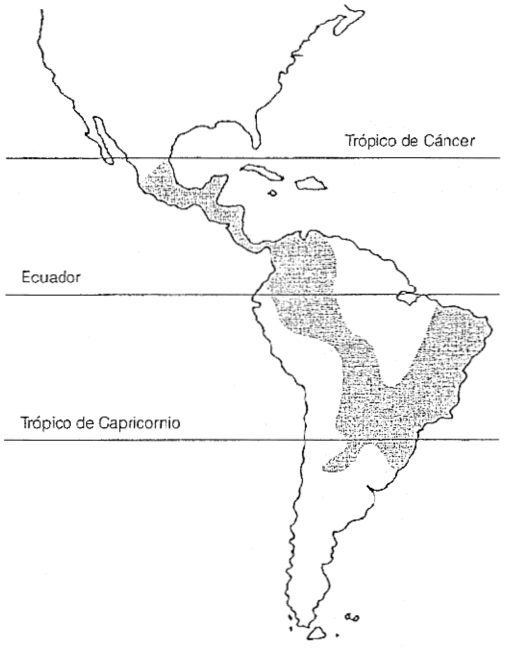


Fig. 18-1. Distribución de la paracoccidioidomicosis en América.

Brasil tiene el primer lugar en frecuencia, con 5 000 casos, y predomina en la parte sur: Sao Paulo, Río de Janeiro, Río Grande do Sul, Mato Grosso y Minas Gerais; también es alta la endemia en Colombia, Venezuela y noreste de Argentina; se han observado casos en Honduras, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Ecuador, Uruguay y Paraguay. Se considera que en Brasil, Colombia y Venezuela, 10% de la población ha sido infectada. No se han informado casos en Nicaragua, Belice, Guyana, Guayana Francesa, Surinam ni Chile. Sólo hay dos casos conocidos fuera de Latinoamérica, en islas del Caribe y Guadalupe. Se han registrado 50 casos fuera de áreas endémicas, pero todos tienen el antecedente de haber visitado áreas endémicas.

En México ocupa el décimo lugar en frecuencia mundial, con una cincuentena de casos que provienen de 10 estados; la mayor parte se encuentra en la zona de las vertientes (70%) en Veracruz, principalmente en Córdoba y Fortín; también se ha informado en Puebla, Michoacán, Morelos, Chiapas y Guerrero; el caso más al norte del hemisferio se encontró en Jalpa, Querétaro.

Etiopatogenia

El agente causal es el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis* ([Splendore] Almeida, 1930), se clasifica en la familia Moniliaceae, clase Hyphomycetes, subphylum Deuteromycotina. La fase parasitaria es una levadura de 10 a 60 micras de diámetro con gemación múltiple (fig. 15-2, cap. 15) (fig. 18-2) y multinucleada; por estudios ultraestructurales, se observa una pared externa electrodensa y fibrilar con gran cantidad de glucanos alfa y una pared interna más homogénea y menos densa con predominio de glucanos y quitina. La fase filamentosa tiene una pared externa fibrilar y una interna amorfa con predominio de glucanos beta y quitina. El dimorfismo parece estar regulado por facto-

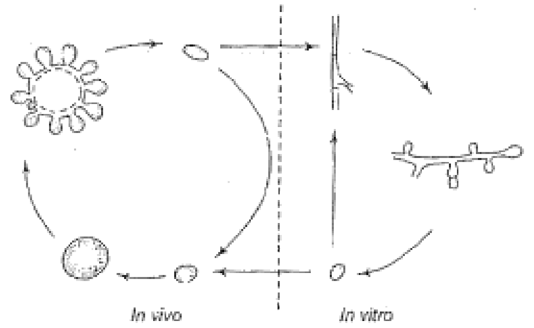


Fig. 18-2. Fases parasitaria (*in vivo*) y saprofítica (*in vitro*) de *Paracoccidioides brasiliensis*. (Modificada de Drouhet E. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998.)

res citoplásmicos. No se ha identificado estado teleomorfo.

Se ha obtenido un exoantígeno que contiene una glucoproteína con peso molecular de 43 kDa, es el antígeno mayor reconocido, y se ha probado como paracoccidioidina en hipersensibilidad retrasada en animales. La piel humana ha mostrado una respuesta inflamatoria de linfocitos T, macrófagos y leucocitos.

No se conoce el nicho ecológico, pues se ha aislado de la naturaleza en contadas ocasiones; el microorganismo prefiere suelos húmedos y ácidos; en los lugares endémicos se produce café y caña de azúcar. Se ha propuesto una estrategia ecológica para el nicho desconocido basado en una importante reserva del parásito en animales heterotérmicos de fuentes naturales de agua dulce y una amplia dispersión de aleuriosporas en el ambiente. Por estudios epidemiológicos con intradermorreacciones con el antígeno del hongo, se sabe que hay alta resistencia natural a la infección.

El hongo penetra por inhalación y es poco probable que la inoculación sea tegumentaria. Origina infección primaria pulmonar. Al principio hay alveolitis con infiltrados de macrófagos que pueden diseminar el microorganismo en todo el sistema reticuloendotelial. Se localiza preferentemente en pulmones, vasos linfáticos y glándulas suprarrenales; en la mayoría de los huéspedes normales, genera infección subclínica y cura sola, o el hongo pasa por un estado de latencia cuya duración depende de la respuesta inmunitaria del huésped, la virulencia del hongo y el ambiente. La patogenia se relaciona con la cantidad de organismos infectantes, la fase levaduriforme y los componentes de la pared, pues los glucanos aumentan la virulencia y los glucomananos favorecen la respuesta inmunitaria defensiva e inespecífica.

La inmunidad celular es fundamental en los mecanismos de defensa. Según algunos está alterada antes de la infección, pero para otros dicha alteración constituye una consecuencia; en sujetos graves, hay anergia y reacción humoral con aumento de IgG e IgM. Estos pacientes tienen depresión de linfocitos T y respuesta blastoide, lo que mejora su tolerancia a homoinjertos, pero los neutrófilos conservan su habilidad para eliminar levaduras. También se sabe que el hongo posee receptores (citosólicos) para estradiol, y esta hormona inhibe la transformación de la fase micelial en levaduriforme, lo que puede explicar la resistencia en las mujeres después de la pubertad.

En áreas endémicas, el riesgo de exposición es similar en ambos sexos pero predomina en varones, muy probablemente por razones hormonales. La reinfección puede ser pulmonar o diseminada.

Clasificación

(Véase cuadro 18-1).

Por lo general el huésped normal presenta formas regresivas: infección subclínica o primaria pulmonar, y el huésped anormal: tipo juvenil (aguda pulmonar y subaguda diseminada), tipo adulto (crónica pulmonar y crónica diseminada), y la forma oportunista.

Cuadro clínico

El periodo de incubación puede durar desde unas semanas hasta 60 años. En 51 a 100% de los pacientes, aparece afección pulmonar con infiltrado moteado bilateral y adenopatía hiliar (fig. 18-3); las formas progresivas afectan más a los lóbulos inferiores y, en etapas tardías, hay fibrosis intersticial. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas; puede haber tos, expectoración, disnea y hemoptisis que se acompañan de fiebre, disminución de peso y astenia.

La mucosa bucofaríngea queda afectada en 51 a 82%; se presenta aumento de volumen, deformación de la región, nódulos y ulceracio-

Cuadro 18-1. Clasificación de la paracoccidioidomicosis

- I Subclínica
  - Primaria pulmonar
  - Reinfección pulmonar
- II Progresiva
  - Pulmonar pura
  - Diseminada
    - Tegumentaria (mucocutánea)
    - Ganglionar
    - Visceral
    - Mixta

nes que se agrupan en placas con aspecto de tejido de granulación (fig. 18-4). Estas lesiones se localizan en el velo del paladar, las encías, los carrillos, el piso de la boca, la lengua y los labios; constituyen la llamada estomatitis moriforme. Generalmente los dientes se aflojan y algunos se pierden; hay dolor a la masticación y deglución, lo que impide la ingestión y puede conducir a caquexia y muerte. En ocasiones, hay limitación para abrir la boca debido a la fibrosis. Por el aspecto tan llamativo de las lesiones centrofaciales, este aumento de volumen de las partes blandas se denomina "boca de tapir". Por extensión de las lesiones, se afectan faringe, laringe y tráquea; se encuentra disfonía y, en casos avanzados, se destruye el velo del paladar y la epiglotis. Es muy infrecuente la afección anorrectal.

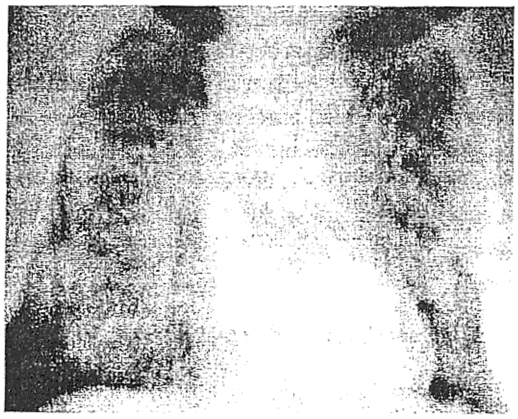


Fig. 18-3. Paracoccidioidomicosis diseminada, afección pulmonar.

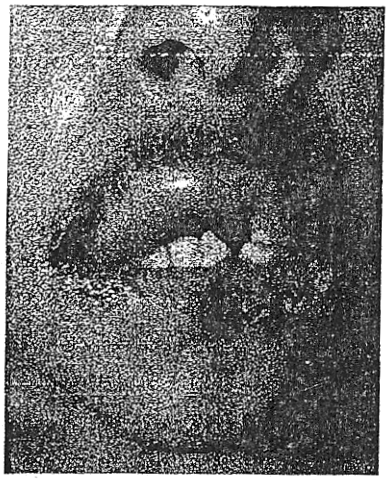


Fig. 18-4. Paracoccidioidomicosis, afección bucal, "boca de tapir".

Suele afectar la piel en las regiones peribucal y nasal; se observan lesiones nodulares o ulceradas, vegetantes o verrugosas, de evolución lenta y asintomáticas. Es menos frecuente la afección ocular (fig. 18-5). Se ha informado paroniquia con caída de uñas.

Es posible que haya participación ganglionar, con aumento de volumen, induración y dolor, principalmente en las regiones cervical (cuello de búfalo), axilar, inguinal y supraclavicular, o fluctuación y fístulas (fig. 18-6).

También puede afectar esófago, estómago, páncreas, glándulas suprarrenales, huesos, articulaciones y sistema nervioso. La afección de

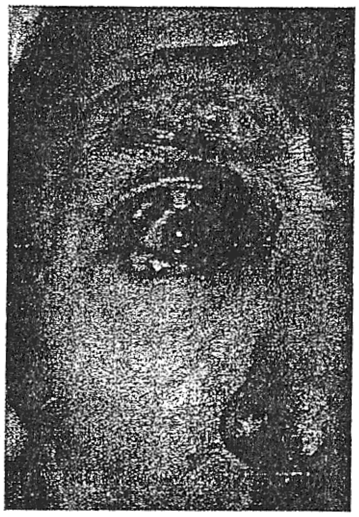


Fig. 18-5. Paracoccidioidomicosis, afección ocular.

Fig. 18-6. Paracoccidioidomicosis, fístulas cervicales.

laringe se manifiesta por lesiones verrugosas que simulan un carcinoma y se acompañan de disfonía, disnea, disfagia y tos.

La evolución subaguda transcurre con rápida alteración del estado general y muerte, aunque hay casos crónicos. Son excepcionales la forma generalizada y la tegumentaria primitiva. En niños, predominan las presentaciones diseminadas y es infrecuente la localización en mucosas y la pulmonar. En SIDA, se presenta en etapas avanzadas y en pacientes que no usan profilaxis con trimetoprim con sulfametoxazol para infecciones por *Pneumocystis jirovecii.* Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre prolongada, pérdida de peso, linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia y manifestaciones cutáneas; la serología es negativa.

Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio o yodopovidona (Lugol) se realiza en esputo, exudado o triturado del material de biopsia. Se observan levaduras esféricas u ovales de doble pared, de 30 a 60 micras de diámetro y con gemación múltiple (figs. 18-2 y 18-7). Las blastosporas miden de 2 a 20 micras de diámetro y a veces forman cadenas de 4 a 12 esporas. La levadura de mayor tamaño que las otras adopta una disposición en "rueda de timón" u "orejas de ratón Miguelito"; también puede observarse en frotis y teñirse con Giemsa o Wright.

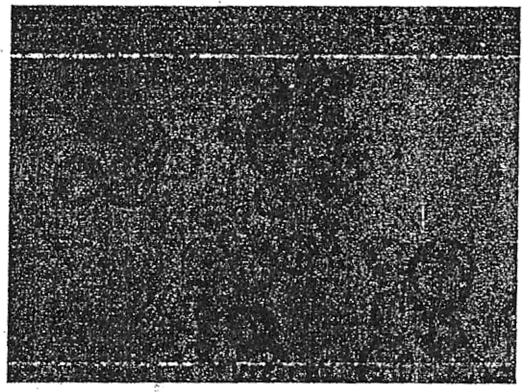


Fig. 18-7. Levaduras multigemantes en "rueda de timón" y esporas en cadena.

Los cultivos se practican en gelosa glucosada de Sabouraud, en medio de Sabouraud adicionado de antibióticos o en gelosa chocolate a 25°C; se obtienen mejores resultados si se añade extracto de levadura; el crecimiento es lento; se obtienen colonias en uno a tres meses. Al principio, la colonia es glabra y blanca amarillenta; luego es plegada y aterciopelada, de color rosado, "beige" o ligeramente café (marrón); el reverso es café amarillento (fig. 18-8).

Para obtener la fase de levadura, se incuba a 37°C en gelosa chocolate, agar, sangre, o agar cerebro-corazón (Kelley) (fig. 18-9). Como levadura, necesita tiamina para su crecimiento.

El estudio microscópico de la colonia micelial muestra filamentos tabicados y ramificados, hifas en espiral, clamidosporas y microaleuriosporas no características; en medios con bajo contenido de glucosa, se producen artroconidios (fig. 18-8). En la fase de levadura, se encuentran las células multigemantes (fig. 18-9).

El estudio experimental es difícil, se reserva para investigación; puede efectuarse en cobayos (cuyos), ratas de montaña y cricetos (hámsteres); se inocula exudado purulento por vía intratesticular y se produce orquitis; también se utiliza la vía intraperitoneal en cricetos y ratones, y con menor frecuencia la vía aérea, intravenosa o intracerebral.

Datos histopatológicos

En lesiones mucocutáneas, hay hiperplasia epidérmica con hiperqueratosis; a veces es evidentemente seudoepiteliomatosa; hay espongiosis y

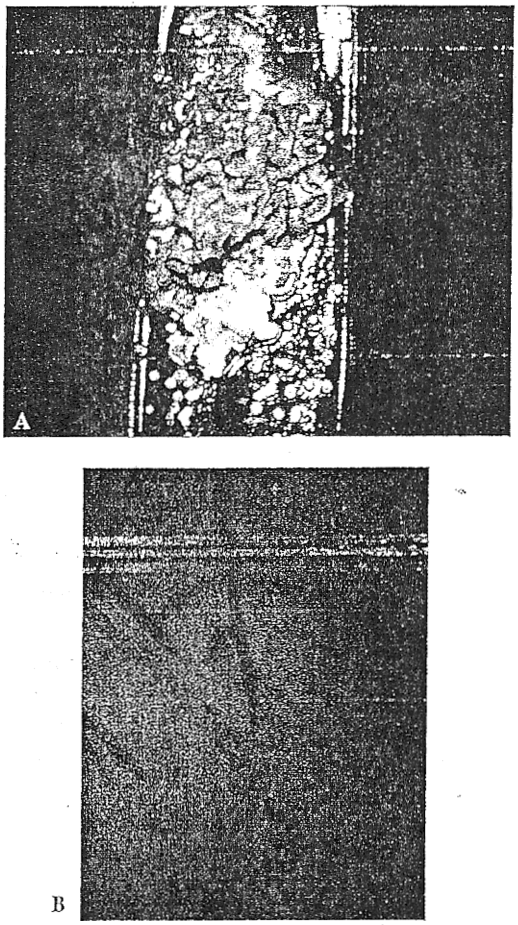


Fig. 18-8. *P. brasiliensis*. *A*, colonia filamentosa; *B*, filamentos y clamidosporas en el estudio microscópico.

exocitosis con microabscesos de polimorfonucleares. Hay una mezcla de reacción inflamatoria aguda y crónica, con linfocitos, histiocitos, células plasmáticas gigantes a cuerpo extraño de Langhans, así como fibrosis con zonas de necrosis caseosa (fig. 18-10). Los microorganismos multigemantes se observan con hematoxilina y eosina, se visualizan mejor con tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott (fig. 18-10). Las células madre miden 10 a 40 micras de diámetro y las blastosporas, 2 a 10 micras; permanecen unidas a aquéllas por un cuello estrecho.

Datos de laboratorio

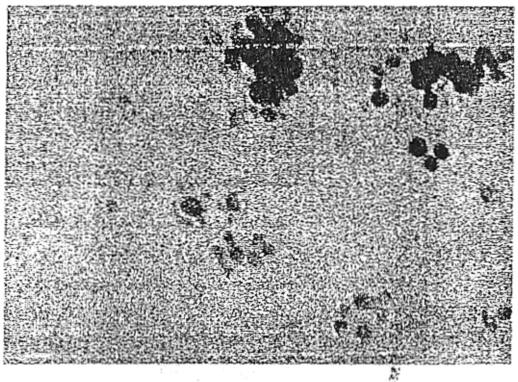


Fig. 18-9. *P. brasiliensis*, cultivo en fase de levadura.

Se practica intradermorreacción con paracoccidioidina, antígeno obtenido de la fase levaduriforme del hongo. Una prueba positiva mide más de 10 mm e indica hipersensibilidad; en pacientes graves, una prueba negativa significa anergia; suele dar positivos falsos en histoplasmosis y coccidioidomicosis.

La detección de anticuerpos y antígenos es importante en el diagnóstico y la vigilancia del tratamiento. En pacientes con enfermedad reciente, las concentraciones de IgG son altas, las de IgM son normales y las de IgA, variables. Son difíciles de detectar en SIDA. Los antígenos que derivan de la pared dan mucha reactividad cruzada, por los galactomananos; son más útiles los antígenos derivados de cultivos filtrados o citoplásmicos. Los antígenos de cultivos filtrados (metabólicos) E1 y E2 son los más específicos; este último es análogo de la glucoproteína de 43 kDa pero puede cruzar con histoplasmosis y lobomicosis.

Las pruebas de precipitación aparecen en etapas tempranas y se negativizan con el tratamiento. La fijación del complemento es de aparición tardía, en pacientes con lesiones activas, títulos de 1:8 indican infección y títulos altos significan diseminación; es sensible en 90%, pero inespecífica, después de su disminución con la mejoría, un aumento indica recurrencia.

La inmunodifusión en agar tiene sensibilidad de 90% y especificidad de 100%; es mejor si se realiza con antígeno de la fase de levadura (fig. 18-11); una prueba positiva indica infección activa aun en ausencia de síntomas. Se presentan una a tres bandas de precipitación que correlacionan con la gravedad de la enfermedad y fijación del complemento; las bandas 1 y 2 son específicas, la 3 tiene reacción cruzada con coccidioidomicosis; éstas disminuyen en número e intensidad con el tratamiento.

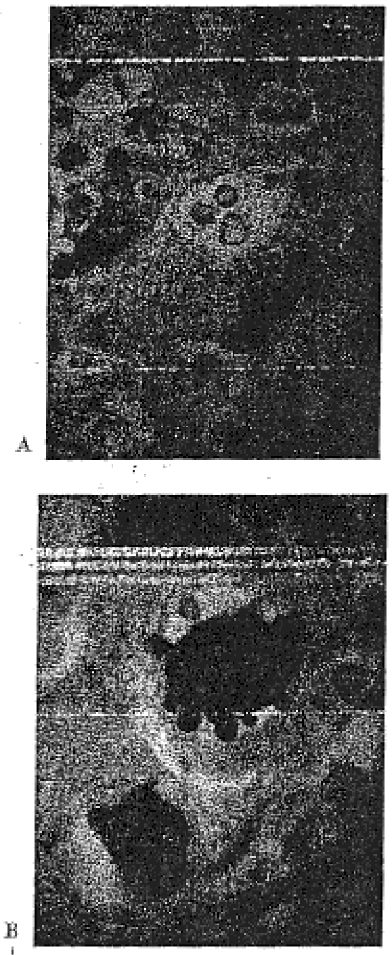
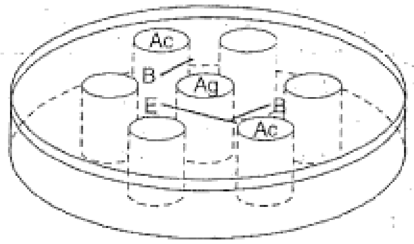


Fig. 18-10. Paracoccidioidomicosis. *A*, granuloma tuberculoide con levaduras PAS-positivas; *B*, levaduras multigemantes (Gomori-Grocott 40×).



Ag = paracoccidioidina
Ac = antisuero específico
B = banda de precipitación para paracoccidioidomicosis
E = banda con espolones, positiva pero no específica

Fig. 18-11. Representación esquemática de la inmunodifusión.

La inmunodifusión y la fijación del complemento tienen una sensibilidad de 71 a 100%, pero la especificidad resulta menos satisfactoria; por lo general son útiles en el pronóstico. Ante afección de sistema nervioso central, el líquido cefalorraquídeo puede mostrar leucocitosis con predominio mononuclear, así como también las levaduras.

Asimismo se puede realizar inmunoelectroforesis, prueba inmunoabsorbente enzimática (ELISA), e inmunoelectrotransferencia (Western blot), contrainmunoelectroforesis, aglutinación e inmunofluorescencia indirecta. Tienen más sensibilidad ELISA y Western blot. La detección de antígenos (gp43) es importante, en especial en inmunodeficientes (SIDA), que también pueden ser detectados por anticuerpos monoclonales. Se identifican en suero en casos crónicos y agudos, y en orina en casos agudos.

Las radiografías de tórax muestran infiltrados alveolares intersticiales (70%) o micronodulares bilaterales (25%); el infiltrado moteado se compara con "copos de nieve"; también se puede presentar enfisema, cavitación, adenopatía hiliar o fibrosis (15%). En huesos se llega a encontrar osteólisis.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar, histoplasmosis (figs. 17-3 y 17-4, cap. 17) y coccidioidomicosis (fig. 16-5, cap. 16). Las lesiones ganglionares, con linfoma de Hodgkin y tuberculosis colicuativa. Las lesiones cutáneas centrofaciales, con leishmaniasis cutaneomucosa o espundia, enfermedad de Wegener, actinomicosis (fig. 24-1, cap. 24), rinoscleroma, blastomicosis norteamericana (fig. 19-2, cap. 19), coccidioidomicosis (fig. 16-6, cap. 16), epiteliomas, lupus tuberculoso, cromoblastomicosis (figs. 14-7 y 14-8, cap. 14) y esporotricosis (fig. 13-9, cap. 13).

Los cultivos se pueden confundir con *Blastomyces dermatitidis* y microscópicamente también con este mismo hongo (fig. 19-7, cap. 19), con *C. immitis* (figs. 16-9 a 16-11, cap. 16) y *Lacazia loboi* (fig. 15-3, cap. 15).

Complicaciones

Enfermedad de Addison; puede ser concomitante con histoplasmosis, criptococosis o aspergilosis;

es más grave en fumadores crónicos. Puede haber infección bacteriana agregada y estenosis por fibrosis cicatrizal en boca, laringe y pulmones.

Tratamiento

La forma subclínica cura sola. Se proporciona ketoconazol, 400 mg/día hasta la desaparición de las lesiones; después 200 mg/día durante por lo menos tres años. El fármaco más adecuado es el itraconazol, derivado triazólico de segunda generación, 100 a 300 mg/día durante seis meses a un año; el fluconazol también es eficaz a la dosis de 100 a 300 mg/día por lo menos durante cuatro meses, luego se puede disminuir la dosis; son seguros, eficaces y no causan los efectos adversos propios del ketoconazol; no se ha precisado su tiempo óptimo de utilización; se han observado recurrencias después de tratamientos a largo plazo.

La terapéutica clásica abarcaba las sulfas de eliminación lenta que aún son eficaces, como la sulfametoxipiridazina, 1 g/día, o el trimetoprim con sulfametoxazol, 160/800 mg dos veces al día durante cuatro a seis meses hasta obtener remisión clínica; se recomienda dar 50% de la dosis uno a tres años más para evitar recurrencias. La anfotericina B debe reservarse para formas graves (cap. 35). No se recomienda suspender la terapéutica sino solamente en ausencia de síntomas durante dos años, estabilización de las alteraciones radiográficas en tórax y con estudio serológico negativo o cicatriz serológica, de ser posible una prueba de paracoccidioidina positiva.

En un paciente, se ha utilizado con éxito terbinafina a razón de 250 mg dos veces al día por seis meses. En 10 sujetos con enfermedad grave, se ha probado un inmunoestimulante intravenoso a base de glucanos y al parecer aquéllos tienen mejor respuesta al tratamiento.

Pronóstico

En formas subclínicas es benigno; en casos mucocutáneos es bueno si el tratamiento es oportuno; en casos crónicos, puede haber minusvalidez por las estenosis mencionadas. En casos diseminados juveniles, la enfermedad es grave y puede ser letal.

Bibliografía

Borelli D. Prevalence of systemic mycoses in Latin America. In: International Symposium on Mycoses (85). PAHO Scien Pub. No 205. Washington: WHO, 1970:28-38.

Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: An update. Clin Microbiol, 1993;6:89-117.

Caballero S, Arenas R, Vega-Memije ME et al. Paracoccidioidomicosis: comunicación de un caso tratado con fluconazol. Medicina Oral, 1998;3:1-5.

Conti-Díaz IA. On the unknown ecological niche of *Paracoccidioides brasiliensis*. Our hypothesis of 1989: Present status and perspectives. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2007;49(2):131-134.

Druck-Sant'Anna G, Mauri M, Arrarte JL, Camargo Jr H. Laryngeal manifestations of Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis). Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999;125:1375-1378.

Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: An overview. Clin Infect Dis, 1995;21(5):1275-1281.

González-Ochoa A. Domínguez-Soto L. Blastomicosis sudamericana. Casos mexicanos. Rev Inst Salud Enf Trop, 1957;17:97-101.

González-Ochoa A, Esquivel-Medina E. Primer caso de granuloma paracoccidioidal (blastomicosis sudamericana) en México. Rev Med Hosp Gral, 1950;13:154-168.

Greer DL, Restrepo A. The epidemiology of paracoccidioidomycosis. In: Al-Doory Y (ed). The epidemiology of human mycotic diseases. Springfield, Ill: CHC Thomas, 1975:117-141.

Hamilton AJ. Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and *Penicillium marneffei*: current status and future trends. Med Mycol, 1998;36:335-364.

Londero AT. Paracoccidioidomycosis. Quaderni di cooperazione sanitaria. Health Cooperation Papers, 1988;8:187-196.

Marques M, Soares A, Franco M et al. Evaluation of *Paracoccidioides brasiliensis* exoantigen in the detection of delayed dermal hypersensitivity in experimental and human paracoccidioidomycosis. J Med Vet Mycol, 1996;34(4):265-272.

Meira DA, Pereira PC, Marcondes-Machado J et al. The use of glucan as immunostimulant in the treatment of paracoccidioidomycosis. Am J Trop Med Hyg, 1996;55(5):496-503.

Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taboada A. Experiencia terapéutica con el fluconazol en las micosis profundas. Rev Arg Micol, 1990;13:26-31.

Ollague JM, Zurita de AM, Calero G. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) successfully treated with terbinafine: First case report. Br J Dermatol, 2000;143:188-191.

Rippon JW. Medical mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988:506-531.

Saraiva EC, Altemani A, Franco MF et al. *Paracoccidioides brasiliensis*-gp43 used as paracoccidioidin. J Med Vet Mycol, 1996;34(3):155-161.

Tomimori-Yamashita J, Tagliolatto S, Porro AM et al. Paracoccidioidomycosis: An uncommon localization in the scrotum. Mycoses, 1997;40:415-418.

Travassos LR, Puccia R, Cisalpino P et al. Biochemistry and molecular biology of the main diagnostic antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*. Arch Med Res, 1995;26(3):297-304.

Wanke B, Londero AT. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Tapley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:396-407.

19

Blastomicosis

En 1894, el patólogo Caspar Gilchrist del Hospital Johns Hopkins en Baltimore, creyó encontrar un protozoario en la biopsia de un paciente con diagnóstico de escrofulodermia de la mano; posteriormente lo describió como un parásito blastomicético. En 1896, el mismo autor y Stokes estudiaron un segundo enfermo con una dermatosis inicial en cara y con aspecto de lupus vulgar; aislaron el hongo y, en 1898, lo llamaron *Blastomyces dermatitidis*; también demostraron su patogenicidad experimental. Por ese tiempo, se observaron varios casos en Chicago y en 1901 Ricketts describió 15 sujetos con oidiomicosis y llamó al hongo *Oidium dermatitidis*.

En 1907, Hamburger precisó el dimorfismo del hongo. En 1902, Montgomery utilizó la radioterapia y, en 1908, el yoduro de potasio. En ese mismo año, junto con Ormsby, señaló su naturaleza sistémica y las alteraciones histopatológicas básicas. En 1934, Benham aclaró la confusión entre los hongos levaduriformes que causan micosis profundas y definió a la perfección *B. dermatitidis*.

En 1951, Schwarz y Baum sugirieron que las formas sistémica y cutánea no son independientes sino que se adquieren por inhalación y se originan como infección pulmonar. En 1952, Broc y Haddad publicaron el primer caso extraamericano en Túnez. En 1957, Harrell y Curtis iniciaron el tratamiento con anfotericina B.

En 1961, Denton aisló el hongo de la naturaleza. En 1985, Archer estudió 200 perros con blastomicosis en Wisconsin y, en 1992, Causey y Campbell realizaron una revisión muy completa de la enfermedad.

Sinonimia

Blastomicosis norteamericana, enfermedad de Gilchrist, enfermedad de Chicago.

Definición

Micosis sistémica causada por el hongo dimorfo *Blastomyces dermatitidis*. Se adquiere por inhalación y origina infección primaria pulmonar, a menudo subclínica. La diseminación a piel y huesos genera lesiones granulomatosas crónicas que predominan en cara o son muy diseminadas en sujetos con inmunodeficiencia.

Datos epidemiológicos

No se conoce con exactitud su frecuencia, pues muchos casos son subclínicos. Hasta 1978 se calcularon en 70 años 15 000 enfermos, de ellos 1 500 en Norteamérica, con incidencia anual de 200 y 19 muertes; hasta 1986, se registraron 90 casos en diferentes países africanos (fig. 19-1). Predomina en varones con relación de 9:1. Se presenta de los dos meses a los 90 años de edad, con predominio de los 30 a 60 años (60%). Afecta cualquier raza y estado socioeconómico. La enfermedad es rural y urbana, muchos casos ocurren en agricultores y cazadores. Se han informado epidemias en personal de la construcción y en quienes van de expedición al campo.

Predomina en Norteamérica en la parte central de Estados Unidos, se extiende hasta la parte sur de Canadá, se observa en los estados del oeste medio y sudeste, excepto Florida; en la cuenca de los ríos Mississippi, Ohio y Missouri y en los lagos Michigan y Superior. También en Kentucky, parte central de Carolina, Arkansas, Louisiana, Tennessee, Wisconsin y Minnesota. Se encuentra en África y ocasionalmente en países del este de Europa, Israel, India y Polonia. Se ha puesto en duda la existencia en Centroamérica y Sudamérica, y solamente se han diagnosticado

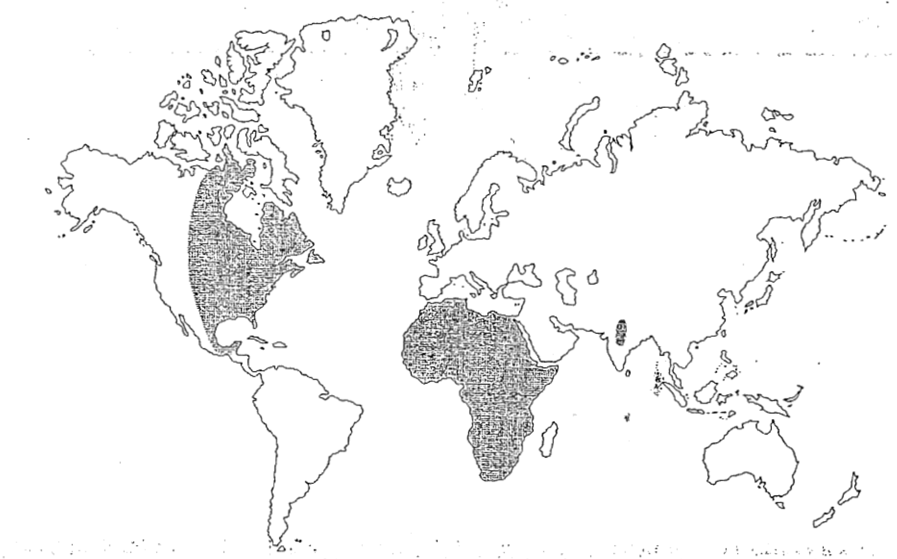


Fig. 19-1. Distribución geográfica de la blastomicosis norteamericana.

dos casos no autóctonos en México. Parece más frecuente en estaciones frías y húmedas.

En perros, la distribución por área geográfica es similar a la humana; en estos animales, se presenta una enfermedad semejante y sin duda está relacionada con el padecimiento en seres humanos; probablemente se adquiere de una fuente común. Es excepcional en otros animales.

Etiopatogenia

Se origina por un hongo dimorfo térmico, *Blastomyces dermatitidis* (Gilchrist y Stokes, 1898), del cual se conocen dos serotipos; ese nombre se ha consagrado por el uso, pero no es correcto. La especie africana tal vez sea una especie relacionada con un diferente serotipo, no produce los exoantígenos A y algunas cepas tienen conidios equinulados.

Su forma perfecta o teleomorfa es Arthrodermataceae; se trata de un ascomiceto de la familia Gymnoascaceae, *Ajellomyces dermatitidis* (McDonough y Lewis, 1968); presenta gimnotecios de 200 a 350 micras con hifas en espiral, y hay ascas con ocho ascosporas.

La forma micelial se ha tratado de incluir en el género *Chrysosporium*; tiene una pared constituida por 60% de glucanos alfa y 40% de glucanos beta y elabora más enzimas proteolíticas. La fase de levadura contiene más quitina y lípidos. Ambas fases producen etileno. El descubrimiento del antígeno y la adhesina, una glucoproteína de 120 kDa/WI-1 en la fase parasitaria, ha dilucidado las bases moleculares de las interacciones huésped-parásito. No se conoce el hábitat natural de la forma saprofítica; se cree corresponde a los suelos con materia orgánica en descomposición y excretas de animales, en general, con alto contenido de nitrógeno. El nicho ecológico se ha relacionado con el agua.

En personas inmunocompetentes el hongo se adquiere por inhalación de los conidios, que son englobados por los macrófagos. Se produce reacción inflamatoria con alveolitis inicial y formación de granulomas en etapas tardías; la infiltración pulmonar se acompaña de linfangitis y adenopatía regional; puede haber caseificación y fibrosis sin calcificaciones. La modalidad cutánea primaria depende de inoculación accidental; hay casos adquiridos de animales enfermos o por manejo de cadáveres que murieron por blastomicosis. En el suero se encuentra un factor inhibidor de la migración de neutrófilos. Queda inmunidad a la reinfección. La inmunidad humoral no confiere resistencia.

En inmunodeficientes, se comporta como infección oportunista y se debe a reactivación endógena de enfermedad sistémica en áreas endémicas.

Cuadro 19-1. Clasificación de la blastomicosis

- Primaria
  - Pulmonar
    - Asintomática
    - Sintomática resolutiva
    - Progresiva
  - Cutánea (?)
- Secundaria
  - Crónica tegumentaria
    - Cutánea
    - Ósea
  - Sistémica generalizada

Clasificación

Véase cuadro 19-1.

Cuadro clínico

La incubación varía desde una a tres semanas hasta tres meses, en promedio 45 días. En la forma sintomática pulmonar hay tos seca, disfonía, dolor pleural y febrícula; 54% de los afectados presenta curación espontánea o, por el contrario, se incrementan los síntomas y aparece la forma progresiva neumónica o bronconeumónica, y puede acompañarse de afección pleural. La presentación crónica es supurativa y el aspecto radiográfico dependiente de su extensión se conoce como en "pinzas de cangrejo". Se manifiesta por tos productiva mucopurulenta y hemoptoica con dolor torácico que se acompaña de fiebre, mialgias, artralgias y decremento de peso. Rara vez se acompaña de eritema nudoso.

Las lesiones cutáneas se presentan en 50 a 80%; son localizadas o diseminadas. Afectan cara, manos, muñecas, extremidades inferiores o áreas mucocutáneas, como boca, lengua, esófago y laringe (figs. 19-2 y 19-3). Las lesiones son papulopústulas con aspecto furunculoide y costras negruzcas o nódulos y verrugosidades que forman placas de bordes elevados y serpiginosos, a veces se ulceran y dejan zonas de atrofia.

La afección ósea se encuentra en 25 a 50%. Predomina en vértebras, costillas, cráneo, así como huesos largos y cortos. Origina abscesos fríos y fístulas secundarios, a veces hay artritis monoarticular o zonas osteolíticas ocultas.

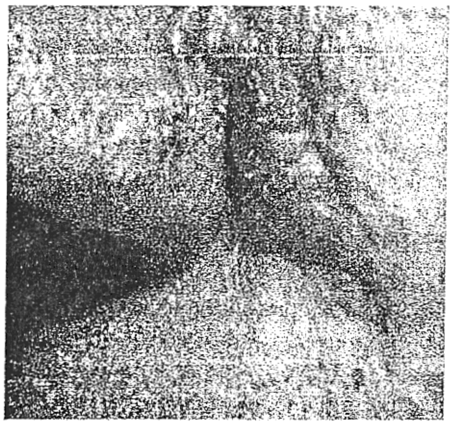


Fig. 19-2. Blastomicosis. Lesión verrugosa nasal.

Hay afección urogenital en 2 a 5%, sobre todo en epidídimo, testículos, próstata y escroto; del sistema nervioso central en 3 a 10%, y casi nunca de glándulas suprarrenales, hígado, bazo y tubo digestivo; sólo en 10 casos se han informado lesiones en ojos y varían de queratitis y uveítis a panoftalmitis. Puede haber lesiones en cualquier sitio, con excepción de estómago y pelo.

La forma cutánea primaria causa un chancro ulcerado por lo general en manos; se acompaña tanto de linfangitis como de adenopatía regional y cura sola. En las modalidades secundarias no hay adenopatías. De una manera práctica, es posible clasificarla en cutánea y sistémica. La primera puede ser por inoculación primaria, casi siempre accidental y con lesión única, o ser secundaria a

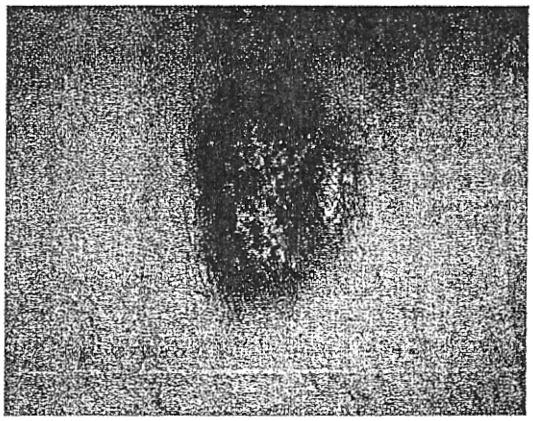


Fig. 19-3. Blastomicosis, lesión temprana en antebrazo.

diseminación hematógena de una forma sistémica, por eso las lesiones son múltiples. La presentación sistémica inicia por lesiones pulmonares. Puede haber reactivación de formas subclínicas a veces sólo evidentes por estudios antigénicos específicos, pruebas serológicas o estudios radiográficos.

En pacientes con inmunodeficiencia por un trastorno maligno hematológico o sometidos a tratamientos con glucocorticoides, ocasiona enfermedad diseminada y con extensión a sistema nervioso central (SNC). Se ha observado poco en síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la enfermedad es fulminante y rápidamente progresiva. En individuos con inmunosupresión, quizás aparezcan micosis respiratorias simultáneamente, como histoplasmosis y criptococosis.

Estudio micológico

Para el examen directo se obtiene el primer esputo de la mañana, lavado bronquial o pus; se practica con solución salina o hidróxido de potasio. Se observa una levadura de 8 a 15 o hasta 30 micras de diámetro, que presenta un brote germinativo de base muy ancha (4 a 5 micras); la blastospora generalmente crece sin separarse de la célula madre y se presenta en pares (fig. 19-4). Es posible practicar citodiagnóstico y tinción de Papanicolaou.

La intradermorreacción por lo regular presenta reacción cruzada con histoplasmosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis. Está en estudio un derivado purificado para crear una mejor prueba cutánea.

El hongo es sensible a cicloheximida. El estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo, el cual se lleva a cabo en gelosa glucosada de Sabouraud o en el medio modificado de Emmons que tiene pocos azúcares y antibacterianos, como cloranfenicol o estreptomicina, Lactrimel o agar sangre a temperatura ambiente (25°C) de preferencia en cajas de Petri; crece lentamente de dos a cuatro semanas hasta dos a tres meses. Al final de la primera semana aparecen en la superficie del medio agrupaciones micelianas (sinemas o coremios) en forma de espículas. El aspecto de las colonias es muy variado, pueden ser lisas y planas o finamente vellosas, blanquecinas o de color café (marrón), con círculos concéntricos (fig. 19-5).

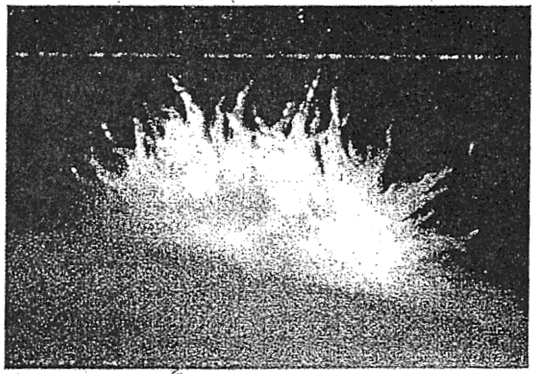


Fig. 19-5. *B. dermatitidis*, fase micelial.

En la microscopia, se encuentra al principio un micelio hialino, delgado, ramificado, después conidios ovoides o piriformes de 2 a 10 micras de diámetro, laterales o terminales que semejan una "paleta" (figs. 19-4 y 19-6); se pueden encontrar en conidióforos laterales. Con el tiempo, se producen clamidosporas y hay pleomorfismo. Estos

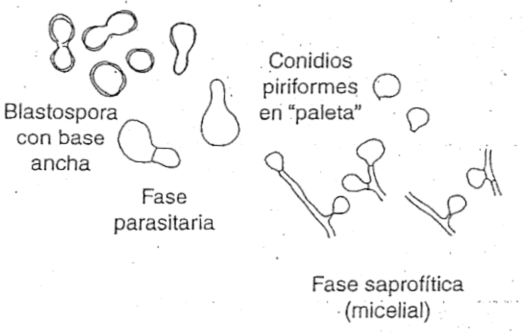


Fig. 19-4. *Blastomyces dermatitidis*, fases parasitaria y saprofítica.

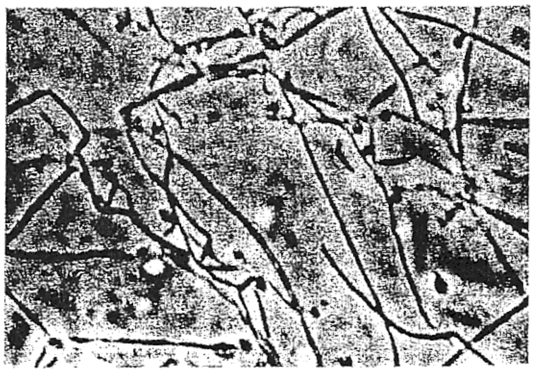


Fig. 19-6. *B. dermatitidis*, cultivo a 25°C, filamentos y conidios en "paleta".

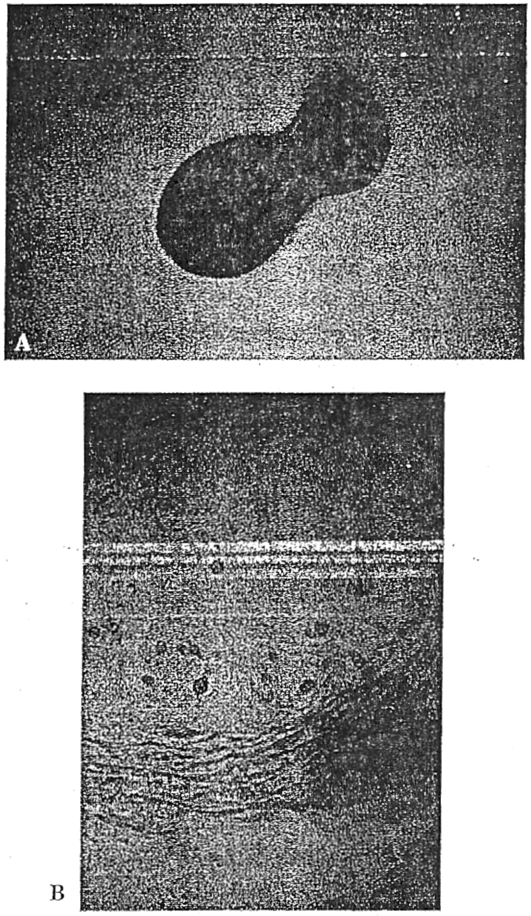


Fig. 19-7. *B. dermatitidis* en fase de levadura. *A*, levaduras de base ancha; *B*, biopsia (PAS 40×).

cultivos deben manejarse con precaución pues son infectantes (Medidas de seguridad, cap 5).

Blastomyces dermatitidis se demuestra por conversión térmica hifa-levadura o viceversa. La fase de levadura se logra en pocos días al sembrar la colonia filamentosa en agar nutritivo, agar sangre o cerebro-corazón a 37°C. La colonia es cremosa y plegada; microscópicamente se encuentran levaduras de 8 a 15 micras con blastosporas de base ancha (fig. 19-7); aunque se han descrito formas grandes y pequeñas. En la forma micelial, es factible detectar exoantígenos por doble difusión en agar.

La forma sexuada se obtiene a 25°C en gelosa con extracto de levadura a 15% y polvo de hueso o en agar harina de maíz; la colonia produce cleistotecios de 200 a 350 micras de diámetro y ascosporas de 1.5 a 2 micras de diámetro.

La patogenicidad experimental se establece en tres a cuatro semanas al inocular cricetos (hámsteres) dorados o cobayos (cuyos) por vía intratesticular, ratones por vía intravenosa, intraperitoneal o intranasal, o incluso perros y murciélagos.

Datos histopatológicos

Es probable que haya hiperplasia seudoepiteliomatosa con granulomas supurativos o tuberculoides constituidos preferentemente por polimorfonucleares, linfocitos e histiocitos, con vasodilatación importante. A veces hay caseosis, necrosis o fibrosis. En las formas crónicas, se encuentran pocos microorganismos y en las sistémicas son abundantes. Las levaduras miden 8 a 15 micras, tienen tamaño uniforme, son multinucleadas y muestran pared gruesa con doble contorno; lo más característico corresponde a las blastosporas de base ancha, las cuales dan la apariencia de una "huella de zapato"; se observa citoplasma retraído dentro de la pared celular. No se tiñen con hematoxilina ni eosina, pero sí con Gram, GMS, Gridley, PAS (ácido peryódico de Schiff), Papanicolaou y Gomori-Grocott (fig. 19-7).

Por microscopia electrónica, se observan las levaduras con dos capas separadas por una zona clara.

Datos de laboratorio

Se encuentra anemia microcítica, leucocitosis con neutrofilia y sedimentación eritrocítica acelerada. Los estudios serológicos son poco sensibles y poco específicos, como fijación del complemento e inmunodifusión; el inmunoensayo enzimático (EIA) tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 85.6%. En laboratorios de referencia en Estados Unidos, se lleva a cabo una prueba directa de anticuerpos fluorescentes en estudios serológicos y también se puede realizar en cortes de tejidos y cultivos levaduriformes. El inmunoensayo enzimático en "sándwich" tiene sensibilidad de 88% y especificidad de 100%, y el radioinmunoensayo con antígeno de 120 kDa tiene sensibilidad de 85% y especificidad de 100%. No hay pruebas cutáneas estandarizadas, cruzan generalmente con histoplasmosis, y en Estados Unidos no están disponibles.

Las alteraciones radiográficas pulmonares dependen del estadio y de las formas de infección; hay infiltrados difusos bilaterales, lesiones nodulares hiliares o miliares y, en 25%, cavitación; en huesos se observan lesiones osteolíticas y osteoblásticas que pueden pasar inadvertidas por lo que se recomienda rastreo óseo. Los estudios radiográficos con broncoscopia de fibra óptica han mejorado el diagnóstico, así como los estudios tomográficos computadorizados (TAC, TAC helicoidal).

Hay sondas de ácidos nucleicos para formas micelial y levaduriforme. Las sondas de DNA (Gene-probe) se pueden combinar con quimioluminiscencia, son prácticos pues la detección sólo requiere dos horas y la sensibilidad es de 87.8 a 100%.

Diagnóstico diferencial

La presentación pulmonar, con neumonías bacterianas, tuberculosis, histoplasmosis (fig. 17-3, cap. 17), silicosis, sarcoidosis, coccidioidomicosis (fig. 16-5, cap. 16), nocardiosis o, sobre todo, neoplasias. Las lesiones cutáneas, con tuberculosis colicuativa o luposa, micobacteriosis, bromoderma y yododerma, sífilis tardía, leishmaniasis, granuloma inguinal, coccidioidomicosis (figs. 16-6 y 16-7, cap. 16), esporotricosis (fig. 13-7, cap. 13), cromoblastomicosis (fig. 14-7, cap. 14), pioderma gangrenoso. Las formas óseas, con tuberculosis y coccidioidomicosis (fig. 16-9, cap. 16).

En los estudios micológicos, debe distinguirse de *C. immitis* (figs. 16-9 a 16-11, cap. 16), *C. neoformans* (fig. 21-8, cap. 21), *P. brasiliensis* (fig. 18-7, cap. 18) e *H. capsulatum* variedad *duboisii* (fig. 17-6, cap. 17) y *Chrysosporium* o *Scedosporium* (cap. 31).

Complicaciones

Puede coexistir con tuberculosis, histoplasmosis, candidosis (candidiasis), infecciones bacterianas y carcinoma broncógeno.

Tratamiento

En formas localizadas cutáneas o pulmonares, se recomienda drenado o cirugía. El medicamento más adecuado es la anfotericina B, la cual es curativa pero tóxica; se recomienda una dosis total mayor de 2 g. Cuando hay afección meníngea, se aplica por vía intratecal (cap. 35).

En niños con enfermedad pulmonar limitada, se recomienda dihidroxiestilbamidina, 50 a 225 mg en 200 ml de solución glucosada al 5%, sin pasar de 8 g; se presentan como efectos colaterales náusea, vómito, así como toxicidad hepática y renal; se ha abandonado la estilbamidina por su relación con neuropatía periférica.

También tienen indicación los imidazoles por vía sistémica. El miconazol es tóxico y las recurrencias son frecuentes. El ketoconazol por vía oral se proporciona a razón de 400 a 800 mg/día durante seis meses; hay buenos resultados iniciales, pero el índice de recurrencias es alto.

Los efectos colaterales dependen de las dosis altas y la utilización a largo plazo; éstos comprenden cefalea, ginecomastia, impotencia, así como alteraciones hepáticas y hematológicas reversibles. El itraconazol, con 200 a 400 mg/día, es el medicamento de elección en casos moderados. El fluconazol no resulta tan activo, se usa a 200 a 400 mg. Es de uso reciente el voriconazol, 200 a 300 mg dos veces al día, por varias semanas. En pacientes con SIDA u otra causa de inmunodeficiencia, se utiliza anfotericina B inicialmente y, para el control a largo plazo, derivados azólicos. En animales hay una vacuna que protege contra enfermedad pulmonar letal.

Pronóstico

Sin tratamiento y en inmunodeficientes la forma sistémica es letal en 92%, en dos a siete años. La forma cutánea es benigna.

Bibliografía

Areno JP, Campbell GD Jr, George RB. Diagnosis of blastomycosis. Semin Respir Infect, 1997;12(3):252-262.

Baumgardner DJ, Paretsky DP, Yopp AC. The epidemiology of blastomycosis in dogs: North central Wisconsin USA. J Med Vet Mycol, 1995;33:171-176.

Bradsher RW. Chapman SW, Pappas PG. Blastomycosis. Infect Clin Dis North Am, 2003;17:21-40.

Bradsher RW. Clinical features of blastomycosis. Semin Respir Infect, 1997;12(3):229-234.

Causey WA, Campbell GD. Clinical aspects of blastomycosis. In: Al-Doory Y, DiSalvo AF (eds). Blastomycosis. New York: Plenum Medical Book, 1992:165-188.

Sección V

Micosis por oportunistas

Desde hace más de 30 años, se utiliza el término "micosis oportunistas" para designar a un grupo de infecciones por hongos que viven normalmente como saprobios en el ambiente o en cavidades naturales de seres humanos, son termotolerantes y tienen la propiedad de presentar cambios bioquímicos y morfológicos en contacto con personas que tienen defectos en sus mecanismos de defensa. Los hongos clásicos son *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y zigomicetos (*Zygomycetes*); pero en un momento dado, cualquier hongo saprófito puede transformarse en patógeno secundario.

La incidencia de estas infecciones muestra aumento constante en inmunodeficientes por anomalías de la inmunidad, sea celular (caquexia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) o humoral (leucemia, mieloma); por alteraciones de la fagocitosis (lupus, diabetes); granulocitopenia (citotóxicos, radioterapia) o en inmunodepresión consecutiva a uso de glucocorticoides y quimioterapia, principalmente en sujetos con trasplante; también se observan en quienes sufren quemaduras graves, así como en pacientes con hiperalimentación parenteral y con catéteres intravasculares. Algunas de estas micosis no se diagnostican sino hasta el momento de la necropsia.

Esta curva seguirá en aumento debido a los siguientes factores: incremento de la esperanza de vida y, como consecuencia, de las enfermedades geriátricas; uso de inmunosupresores cada vez más potentes y con más efectos colaterales, así como utilización de antibióticos de amplio espectro; complicaciones de las técnicas quirúrgicas modernas o que sobrevienen en unidades de cuidados intensivos, y presencia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida que ha dado los siguientes datos: pneumocistosis, 32%; candidosis (candidiasis), 31.1%; criptococosis, 29%, e histoplasmosis, 9.6%.

Infecciones por hongos de mortalidad alta se observan en 10 a 50% de los pacientes neutropénicos o con trasplante de médula ósea. Por este motivo, son prioritarias medidas profilácticas generales que incluyan actividades higiénicas personales estrictas, así como ambientales. Sin embargo, el diagnóstico de estas micosis invasoras sigue siendo difícil, dada la baja sensibilidad de los hemocultivos aun para infecciones frecuentes, como candidemia y, sobre todo, para infecciones por hongos filamentosos, como aspergilosis, salvo en infecciones por *Fusarium*. Por tanto, se debe ofrecer terapéutica antifúngica a los pacientes con fiebre persistente y neutropenia, ante la sospecha de infección micótica. Por ahora se dispone de anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol, caspofungina y nuevos agentes antifúngicos, especialmente los azoles que parecen prometedores.

20

Candidosis

Hipócrates (460 a 377 a.C.) describió placas blanquecinas en la boca de pacientes debilitados y en recién nacidos. Galeno (130 a 200 a.C.) las observó en niños enfermizos. En el siglo XVIII, era muy frecuente en Europa y se identificó en recién nacidos. En 1835, Véron en su "Memoire sur le muguet" postuló la transmisión intrauterina y describió el primer paciente con candidosis (candidiasis) esofágica. En 1837, Parrot y Trousseau reconocieron la forma oral y, en 1839, Langenbeck realizó el descubrimiento del organismo causal al aislar un hongo en un paciente con aftas. En 1841, Berg demostró el origen fúngico de las lesiones bucales y reprodujo el padecimiento en niños sanos. En 1842, Gruby describió este hongo, lo presentó ante la *Academie de Sciences*, de París como "le vrai muguet des enfants" (el verdadero muguet de los niños); asimismo, postuló la transmisión intrauterina y comunicó la primera candidosis (fig. 1-3, cap. 1); en 1847, el mismo autor clasificó al microorganismo como *Sporotrichum*. Más tarde, se confundió con *Monilia candida*, aislada de vegetales en descomposición. En 1844, Bennett, en Edinburgo, aisló el hongo conocido hoy como *Candida albicans* en el esputo de un paciente tuberculoso. En 1846, Berg, en Estocolmo, reconoció las enfermedades debilitantes como el principal factor predisponente. En 1849, Wilkinson describió la localización vaginal.

En 1853, Robin, en París, denominó al hongo *Oidium albicans* y señaló la enfermedad sistémica, también en pacientes debilitados. En 1861, Zenker, en Alemania, observó un sujeto con infección cerebral por diseminación hematógena. En 1875, Haussmann notó el vínculo entre candidosis vaginal de la madre y bucal del recién nacido. En 1877, Grawitz describió el carácter dimórfico de esta levadura. En 1870 y 1877, Parrot caracterizó en lactantes las modalidades intestinal y pulmonar, respectivamente. En 1877, Granitz describió la morfología de *C. albicans*. En 1890, Zopf aceptó como agente del algodoncillo un hongo del género *Monilia*, que se había aislado con anterioridad a partir de vegetales y que hoy se sabe no pertenece al género *Candida*. Lo denominó *Monilia albicans* e inició una gran confusión terminológica en la literatura médica, esto debido en parte a que Castellani aceptó el mismo término.

En la literatura alemana, en 1890, Schmorl informó la afección mucocutánea; en 1904, Dubendorfer, la inguinal y, en 1907, Jacobi, la cutánea. En 1909, Forbes, en Londres, estudió a una niña de tres y medio años de edad con afección de lengua y uñas, que tal vez corresponde al primer caso mucocutáneo crónico. Durante la primera mitad del siglo XX se identificaron prácticamente todas las demás localizaciones.

En 1923, Berkhout, 70 años después de los estudios de Robin, transfirió las especies al género *Candida* y dio fin a muchos errores de nomenclatura; 14 años después, Martin especificó las levaduras pertenecientes a este género. Es interesante señalar que tan sólo Kreger-van Rij en el libro *The yeasts* (1984), un tratado de levaduras, lista por lo menos 100 sinónimos para *C. albicans*. En 1954, en el VIII Congreso de Botánica, se aceptó oficialmente el género *Candida*. En 1958, Benirschke y Raphael comunicaron por vez primera la candidosis congénita. En 1995, Sullivan y colaboradores identificaron *C. dublinienses* en candidosis oral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Sinonimia

Candidiasis, moniliasis, muguet, algodoncillo.

Definición

Micosis primaria o secundaria ocasionada por levaduras endógenas y oportunistas del género *Candida*, especialmente *C. albicans*. Las manifestaciones clínicas son localizadas, diseminadas o sistémicas; puede afectar piel, mucosas, estructuras profundas y órganos internos. Las alteraciones histopatológicas varían desde inflamación mínima hasta supuración o granuloma. La evolución es aguda, subaguda o crónica.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita. Se considera una de las infecciones por agentes oportunistas más frecuente en seres humanos. La incidencia ha aumentado durante los últimos 30 años. Entre las micosis, abarca 7.45% y constituye 25% de las micosis superficiales. Afecta a individuos de cualquier edad, grupo étnico o sexo. No tiene relación con el clima, la situación geográfica ni el estado socioeconómico, sin embargo, se han encontrado algunas diferencias regionales, por ejemplo, la candidosis interdigital de los pies es más frecuente en lugares tropicales y la onicomicosis sin paroniquia en lugares más fríos. Se presenta en 4 a 18% de los recién nacidos; se han comunicado las modalidades congénitas en prematuros de menos de 1 500 g al nacer; la forma bucal predomina en menores de 10 años de edad y en mayores de 60, en especial mujeres.

Candida albicans, la especie más importante, forma parte de la flora normal de las vías gastrointestinales, la mucosa oral (31 a 55%) y vaginal (13% de las mujeres), así como también de la piel periorificial de individuos sanos (25 a 50%). *Candida* vive en equilibrio con otros microorganismos del cuerpo humano, coexistiendo como comensal pero cuando este balance se pierde, se torna patógena causando afección mucocutánea.

Los intertrigos y las onicomicosis predominan en mujeres. La vulvovaginitis explica 20 a 30% de las enfermedades ginecológicas; 50% de los casos se observa entre los 20 y 30 años de edad; afecta 13 a 21% de quienes usan anticonceptivos hormonales y 15 a 47% de las embarazadas, con predominio durante el tercer trimestre. No obstante, en la mayoría no se encuentran situaciones predisponentes. En 10 a 20% de las mujeres con vaginitis complicada o recurrencias seguras, ésta se debe a *Candida no-albicans,* especialmente *C. glabrata.* La balanitis predomina en adultos y ancianos.

De las formas cutaneomucosas, 35% afecta uñas, 30% piel y 20% mucosas; en el servicio de dermatología del autor, se ha observado la siguiente frecuencia: uñas, 51%; pies y pliegues interdigitales, 18%; área del pañal, 12%; mucosa oral, 4.3%, y grandes pliegues, 4%. Las formas profundas y sistémicas son infrecuentes. Se presentan en 80 a 90% de los enfermos con SIDA y predominan en boca y esófago. En 1 a 16% de los pacientes que tienen catéteres colocados, aparece fungemia relacionada con los mismos.

En animales domésticos y salvajes se presenta infección natural digestiva, respiratoria, cutánea o mamaria. En los animales puede ser parte de la microbiota normal del tubo digestivo, como en puercos y cabras. En aves, puede formar parte de la biota digestiva y la enfermedad depender de la inmunocompetencia afectada por factores ambientales, como estrés y cautiverio. Cuando hay mastitis, es autolimitada. Los abortos bovinos y la reducción de la fertilidad en caballos se han asociado a infección urogenital; también se afectan gansos y pavos.

Etiopatogenia

Los agentes causales son levaduras anascosporadas, cuyo estado anamorfo pertenece a la subdivisión Deuteromycotina, y su estado teleomorfo puede ser Ascomycotina. Se han descrito más de 190 especies, de las cuales las principales especies patógenas son *C. albicans*, *C.* (*Torulopsis*) *glabrata*, *C. krusei* y, su teleomorfo, *Issatchenkia orientalis*; *Candida kefyr* y su teleomorfo *Kluyveromyces marxianus*, *C. guilliermondii* y su teleomorfo *Pichia guilliermondii*; *C. seudotropicalis, C. zeylanoides*, *C. rugosa*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* y su teleomorfo *Clavispora lusitaniae.* Todas son de distribución universal con excepción de *C. viswanatii* que sólo se encuentra en India. *Candida* es una levadura con habilidad para producir filamentos, en sentido amplio es un hongo dimorfo.

Clase Blastomycetes.
Orden Moniliales.
Familia Cryptococcaceae.
Candida albicans ([Robin] Berkhout, 1923).

C. guilliermondii ([Castellani] Langeron y Guerra, 1938).
C. parapsilosis ([Ashford] Langeron y Talice, 1959).
C. krusei ([Castellani] Berkhout, 1923).
C. tropicalis ([Castellani] Berkhout, 1923).
C. kefyr (*pseudotropicalis*) ([Castellani] Basgall, 1931).
C. stellatoidea ([Jones y Martin] Langeron y Guerra, 1939).
C. (*Torulopsis*) *glabrata* (Lodder y De Vries, 1938).
C. dubliniensis (Sullivan, Westerneng, Haynes, Bennett y Coleman, 1995).

Los cambios recientes en la nomenclatura de estas levaduras se basan en estudios de biología molecular y análisis de isoenzimas. *Candida albicans* y *C. stellatoidea* son sinónimos; se reconocen dos serotipos (A y B) de acuerdo a sus componentes en mananos; A se relaciona antigénicamente con *C. tropicalis*, y B con *C. stellatoidea*. *Candida guilliermondii* tiene una variedad *guilliermondii* y una variedad *carpophila*. *Candida torulopsis* (*Torulopsis glabrata*) es una levadura no dimórfica, comensal y patógena que produce levaduras pequeñas y a 37°C no genera seudofilamentos; hasta antes de la biología molecular, la terminología estuvo en controversia, pues el término que se acuñó primero fue "*torulopsis*"; sin embargo las técnicas moleculares, como la recombinación genética, han permitido demostrar que *C. glabrata* durante su evolución se asocia genéticamente a *Saccharomyces cerevisiae* debido a su cercanía filogenética. *Candida pseudotropicalis* fue transferida a *C. kefyr* y su correspondiente teleomorfo, *K. fragilis*, a *K. marxianus*. *Candida tropicalis* es sinónimo de *C. paratropicalis*. Se ha sugerido que *C. krusei* sea transferida a un género diferente.

Estos hongos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, pero *C. albicans*, la más frecuente, sólo se encuentra como endosaprófito del tubo digestivo de mamíferos y aves; la segunda es *C. tropicalis*, se aísla de bucofaringe y *C. glabrata* de vagina. En seres humanos, son comensales de la cavidad bucal (1.5 a 41.4% [*C. albicans*, 75%; *C. tropicalis*, 8% y *C. krusei*, 3 a 6%]), tubo digestivo (0 a 55% [*C. albicans*, 50%]), mucosa vaginal (2.2 a 68% [*C. albicans*, 75%; *C. tropicalis*, y *C. parapsilosis*]). La mayoría de las levaduras también se encuentra en piel sana, excepto *C. albicans* y *C. tropicalis*, que se llegan a aislar de región perianal, peribucal y dedos. En seres humanos, también se ha aislado *C. lusitaniae* y, recientemente, *C. dubliniensis* en pacientes con SIDA.

Estos hongos son oportunistas y se convierten en patógenos cuando hay alteraciones de la inmunidad celular, como en inmunodeficientes; a consecuencia de cambios fisiológicos de la flora normal, por ejemplo durante la instalación de la flora residente en recién nacidos o eliminación de la flora bacteriana habitual; por cambios en el metabolismo de carbohidratos; incluso se agrega a una dermatitis irritativa iniciada por oclusión cutánea. La forma congénita puede ocurrir por invasión ascendente con afección de la membrana corioalantoidea. *Candida glabrata* no es dimórfica y tiene un genoma haploide; en vaginitis por esta especie, está disminuida la sensibilidad a los azoles, seguramente relacionada con las dosis bajas y los ciclos cortos de tratamiento tópico o sistémico; se ha encontrado también en ubicaciones esofágicas, urinarias y sistémicas a menudo nosocomiales, pero no se ha probado mayor susceptibilidad en pacientes positivos a VIH.

Los factores predisponentes son múltiples y muchas veces pueden combinarse, por ejemplo en boca se relacionan con aplicación local de antibióticos o pérdida del espacio interdentario por uso de prótesis inapropiadas; las formas intestinales, con el consumo de dietas abundantes en frutas; el intertrigo y la onicomicosis de manos, con humedad, contacto con alimentos que tienen alto contenido de azúcares, como en pasteleros, "despatadoras" de fresa o empacadoras de fruta (enfermedad ocupacional), hábito de chuparse el dedo, o acudir al manicuro; las lesiones en pliegues o pies, con prendas de material sintético como fajas, botas de plástico y pañales desechables, y las formas graves y diseminadas con cirugía cardiovascular o uso de drogas por vía intravenosa, como heroína (cuadro 20-1).

La gravedad de la infección depende sobre todo de las alteraciones primarias del huésped más que de las propiedades patógenas del hongo. El microorganismo causal más frecuente y virulento es *C. albicans* (90%); son menos patógenas *C. stellatoidea* y *C. tropicalis*. *Candida albicans* serotipo A es más prevalente que la B, pero esta última predomina en inmunodeficientes

Cuadro 20-1. Factores que predisponen a candidosis

- Estados fisiológicos
  - Infancia y vejez
  - Embarazo
- Factores locales
  - Humedad
  - Exposición ocupacional
  - Oclusión cutánea
  - Prótesis
  - Heridas y quemaduras
  - Hemostasis
- Endocrinopatías y enfermedades metabólicas
  - Diabetes
  - Obesidad
  - Hiperuricemia
  - Síndrome de Cushing
  - Insuficiencia tiroidea
  - Acrodermatitis enteropática
  - Deficiencia de hierro
  - Poliendocrinopatía
- Enfermedades debilitantes
  - Neoplasias
  - Infecciones
  - Inanición
  - Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - Enfermedades relacionadas con VIH
  - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Medicamentos y otros tratamientos
  - Hormonas sexuales (anticonceptivos)
  - Antibióticos de amplio espectro
  - Glucocorticoides
  - Inmunosupresores
  - Citotóxicos
  - Radioterapia
- Intervenciones quirúrgicas y otras medidas
  - Cirugía
  - Hiperalimentación parenteral
  - Cateterismo
  - Traqueostomía
  - Drogas por vía intravenosa (IV) (heroína)

con SIDA y al parecer no son cepas en particular virulentas. *Candida guilliermondii* se ha aislado de las manos del personal de hospitales; *C. kefyr* casi nunca genera patología en seres humanos.

En el tubo digestivo, es un reservorio para las vaginitis y las infecciones del área del pañal. Pero también puede haber diseminación hematógena después de daño de la mucosa gastrointestinal inducida por tratamientos anticancerosos (como radioterapia o quimioterapia) o cirugía mayor; también puede cruzar la mucosa por un fenómeno de "perabsorción". Se cree que en candidosis sistémica se liberan antígenos indefinidos, probablemente glucoproteínas, y también se producen antígenos específicos, como enolasa, que pueden ayudar a distinguir colonización de invasión.

La infección quizá también provenga de fuentes exógenas, como ocurre con catéteres intravenosos o prótesis cardiacas, sobre todo cuando se aplican en inmunodeficientes. La transmisión de persona a persona ocurre en el recién nacido a partir de la madre con vaginitis o puede ser de transmisión sexual a la pareja.

En el cuadro 20-2 se señalan algunas especies y sus localizaciones observadas más a menudo.

Candida es un comensal, la mayor parte de las infecciones son endógenas y el episodio clave parece ser un cambio en la relación entre la levadura y el huésped. El proceso de infección comienza con la adherencia del organismo comensal a las células de la mucosa o queratinocitos, que interactúan en la relación de la pared fúngica de polisacáridos (mananos) con un receptor en la célula epitelial. Se han reconocido como adhesinas putativas los mananos, las manoproteínas y la quitina.

Aunque *in vivo* la situación es más compleja que en estudios experimentales, se han postulado los siguientes mecanismos de virulencia: habilidad de adhesión; producción de enzimas proteolíticas, especialmente proteasas y fosfolipasas, las cuales facilitan la penetración y la degeneración de queratina y colágena; transformación morfológica de levadura a hifa, lo que también favorece la penetración y permite evadir el sistema de defensa, pues la hifa libera mayor cantidad de fosfolipasas y es más resistente a la fagocitosis; efectos inmunorreguladores de determinantes fúngicos que contribuyen a disminuir la actividad de las defensas del huésped; cambios fenotípicos, que permiten al hongo la adaptación a condiciones diferentes o cambiantes.

Cuadro 20-2. Relación entre especie de *Candida* y localización específica

Especie	*Oniquia*	*Paroniquia*	*Vaginitis*	*Endocarditis*	*Otras*
C. albicans	+	+	+	+	+
C. parapsilosis		+		+	
C. tropicalis	+		+		Otitis externa, intestinal, broncopulmonar, sistémica
C. guilliermondii	+			+	Cutánea
C. pseudotropicalis			+		
C. krusei			+	+	
C. zeylanoides	+				
C. stellatoidea			+		

La pared celular de *C. albicans* está constituida por β-(1,3)-D-glucano (50 a 70%), manano (20%), quitina (10-20%), proteínas (3-6%) y lípidos (1 a 5%). Estudios por microscopia electrónica indican diferencias en la organización y la composición de la pared celular en las dos diferentes formas morfogenéticas de esta levadura. Los hongos que presentan mutaciones se expresan con adherencia disminuida y son menos patógenos. La adhesión depende de condiciones ambientales, pero también es influida por factores del huésped, como hidrofobicidad; mimetismo, de las proteínas de superficie que puede afectar la unión a neutrófilos y, por tanto, la fagocitosis; el tipo de medio para su crecimiento y condiciones del mismo, así como las alteraciones hormonales e inmunitarias. Se ha propuesto al tigmotropismo como un mecanismo que permite la invasión de las invaginaciones de los tejidos, pues *in vitro* los filamentos siguen la superficie de las membranas, mientras que el quimiotropismo explicaría la invasión por las hifas, tanto en endotelios como en epitelios.

Los mecanismos de defensa son diversos y complejos. La primera defensa es la inmunidad innata que se relaciona con integridad de los epitelios, factores humorales inespecíficos y sistema inmunitario humoral o celular. Se le atribuye a la piel una actividad inflamatoria-inmunitaria, además de su función de barrera, donde intervienen las células de Langerhans y los queratinocitos como células presentadoras de antígenos que afectan la fagocitosis, o la producción de citocinas, o ambas. Hay también una función de las proteínas ligadas a hierro, como transferrina y lactoferrina. La segunda línea de defensa después de la penetración fúngica está dada por la fagocitosis y la actividad candidicida de polimorfonucleares. Ésta involucra mieloperoxidasa, superóxidos o proteínas catiónicas. Estas infecciones se vinculan sobre todo con neutropenia e inactividad de polimorfonucleares. Los neutrófilos constituyen el principal mecanismo de defensa en candidosis diseminada e invasora; participan de manera importante en el reclutamiento de polimorfonucleares, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α), la interleucina 6 (IL-6) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

Candida, en la piel, al encontrar pérdida de la barrera epidérmica se adhiere a las células epiteliales e invade la capa córnea a través de un proceso de lisis tisular epitelial mediante enzimas queratolíticas, proteolíticas y fosfolipasas, produciendo una reacción inflamatoria local. El polisacárido manosa de la pared de *C. albicans*, patrón molecular asociado al patógeno (PAMP) de ésta, es reconocido por los *toll-like receptors* (TLR) 2 y 4, lo cual activa este sistema de señalización y la respuesta inmunitaria innata de piel y mucosas. Esto conlleva a la activación de la vía alterna del complemento, con generación de productos, como C5a, que induce la quimiotaxis de neutrófilos, la opsonización y la fagocitosis de las levaduras circulantes o alojadas en los tejidos. *Candida*, en mucosa bucal, estimula la secreción local de numerosas citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras por parte de las células epiteliales. Estas citocinas estimulan la quimiotaxis y la inmunidad innata o adaptativa, o ambas, con infiltración local de neutrófilos y linfocitos T, por lo cual bajas concentraciones de éstas conferirían alta susceptibilidad a infecciones bucales por *Candida*.

En general, los linfocitos T tienen actividad relevante en la resistencia; Th1 libera citocinas que activan macrófagos y neutrófilos con acción candidicida; el desarrollo de Th2 subraya la susceptibilidad a la infección porque las citocinas que originan estas células inhiben tanto a Th1 como al efecto fagocítico. Los anticuerpos IgG e IgM se encuentran en candidosis mucocutánea crónica y candidosis profundas, excepto cuando la inmunodepresión es grave. La IgM indica infección reciente; a bajos títulos, se puede encontrar en colonización asintomática; IgA se ubica en suero y secreciones vaginales en vulvovaginitis y la IgE se asocia a alergia. La inmunidad celular tiene acción sobresaliente en la defensa en candidosis mucocutánea, los macrófagos poseen un efecto candidicida después de activación con interferón gamma (IFN-γ) producido por los linfocitos CD4+ Th1. La fagocitosis y la muerte de *Candida* incluyen complemento, anticuerpos y citocinas como IFN-γ y FNT-α.

Se han identificado tres genotipos diferentes de *C. albicans*: A, sin intrones; B, con contenido de intrones, y C, mixto, con y sin contenido de intrones de genes 26S rRNA. La relevancia de estos genotipos radica en la relación con sus dos principales factores de virulencia: la proteinasa extracelular y la actividad fosfolipasa, ya que el genotipo B tiene mayor acción proteinasa y fosfolipasa que los genotipos A y C, y muestra, por tanto, mayor virulencia.

La mayoría de las especies de *Candida* es susceptible a fluconazol, pero *C. glabrata* y *C. krusei* tienen una susceptibilidad hereditaria reducida. Los mecanismos de resistencia se deben a alteración del blanco enzimático, sobreproducción de enzima blanco, permeabilidad disminuida, y bomba para aplicación intravenosa lenta. Son resistentes a fluconazol *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. albicans* en SIDA y en candidosis recurrentes en mucosas. Otras especies *no albicans* desarrollan resistencia especialmente en neutropénicos. *Candida lusitaniae* presenta resistencia hereditaria a anfotericina B.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación. Hay formas localizadas, diseminadas y profundas, sistémicas y alérgicas. En cada ubicación, hay diferentes modalidades clínicas (cuadro 20-3).

En la boca (muguet o algodoncillo), quizá sea difusa o limitarse a una sola región y afectar velo del paladar, carrillos y encías; aparece enrojecimiento y placas mucosas blanquecinas y adherentes que dan el aspecto de natas de leche. Las lesiones son asintomáticas o se acompañan de sensación de quemadura, sequedad de boca y sabor metálico. La evolución es aguda o crónica.

Según el aspecto, se han descrito diferentes presentaciones clínicas:

1. **Seudomembranosa aguda.** Presenta placas blanquecinas fácilmente desprendibles en un epitelio infiltrado, se acompaña de dificultad para la deglución (fig. 20-1).
2. **Seudomembranosa crónica.** Es una forma persistente, se observa en SIDA y es resistente al tratamiento.
3. **Eritematosa (atrófica) aguda.** No se forman placas, pero la superficie mucosa es roja y brillante; la modalidad crónica es persistente, se acompaña de inflamación y boca ardorosa o glosodinia.
4. **Crónica en placas.** Se observan placas blanquecinas en lengua y otras áreas de la boca que no desprenden, se presenta más en fumadores.
5. **Nodular crónica.** La mucosa tiene aspecto de empedrado.
6. **Glositis romboidal media.** Afecta el dorso de la lengua y toma el aspecto de trocisco.
7. **Erosiva o dolorosa.** Afecta cualquier región, predomina en ancianos y a menudo se relaciona con prótesis dentarias, en cuyo caso suele acompañarse de estomatitis por debajo de la placa.
8. **Lengua negra vellosa.** Se manifiesta por hipertrofia de las papilas y color negro verdusco dado por la presencia de *Candida* y otros hongos como *Geotrichum* (fig. 20-1).

Cuadro 20-3. Clasificación de candidosis

- Localizada
  - Mucocutánea
    - Bucal
      - Estomatitis, glositis, queilitis y queilitis angular
    - Digestiva
      - Faringoamigdalina, esofágica, gástrica, entérica, peritoneal y perianal
    - Vaginitis y balanitis
    - Bronquial y pulmonar
  - Cutánea
    - Intertrigos
      - Grandes pliegues
      - Pequeños pliegues
    - Paroniquia y onicomicosis, zona del pañal y vesiculopustular y folicular
- Diseminada y profunda
  - Candidosis mucocutánea crónica (CMCC)
  - Granuloma candidósico
- Sistémica
  - Aparato genitourinario y riñones, endocarditis, meningitis, sepsis, candidemia yatrógena y otros órganos
- Alérgica
  - Candídides
  - Eccema
  - Asma
  - Gastritis

9. **Queilitis angular (boqueras).** Afecta las comisuras bucales, se manifiesta por un triángulo de base externa, constituido por eritema y fisuras (fig. 20-2).

La queilitis propiamente dicha puede tener aspecto atrófico o granular; hay descamación fina o grandes escamas blanquecinas de aspecto micáceo (fig. 20-3). La candidosis bucal puede ser primaria o aparecer ante anormalidades del epitelio, como hiperqueratosis y ulceración o asociarse a liquen plano, pénfigo y nevo esponjoso.

En las vaginitis, se presenta inflamación; leucorrea (flujo) blanquecina, espesa y grumosa; prurito intenso, sobre todo premenstrual y extensión de las lesiones a vulva y perineales (fig. 20-4). Puede haber dolor y dispareunia. La mucosa vaginal muestra placas blanquecinas, amarillentas o seudomembranosas. La evolución de la enfermedad es impredecible, en la mayoría se presenta un episodio aislado, otras pueden tener episodios recurrentes o ser persistentes. Se ha descrito una forma aguda seudomembranosa o eritematosa, una modalidad crónica recurrente, una forma persistente y vaginitis consecutiva a enfermedad mucosa de base, como penfigoide, liquen plano y enfermedad de Behçet.

En la balanitis o balanopostitis, la piel del glande está macerada, con placas blanquecinas, vesículas o pústulas y erosiones secundarias; si se acompaña de uretritis, hay eritema del meato con disuria y polaquiuria (fig. 20-5).

Los intertrigos son primarios o por extensión de una localización en mucosas; afectan grandes pliegues, como los axilares (fig. 20-6), submamarios (fig. 20-7), inguinales, o el surco interglúteo, o los pequeños espacios interdigitales de manos y pies (*erosio interdigitale blastomy-*

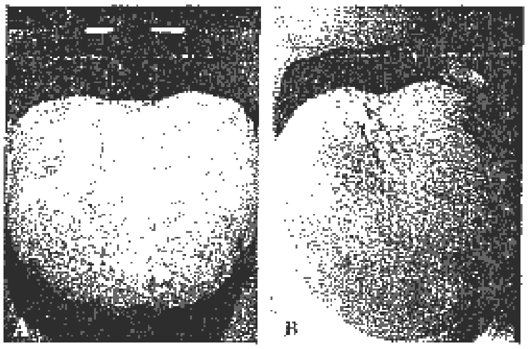


Fig. 20-1. Glositis por *Candida*. *A*, seudomembranosa; *B*, lengua negra vellosa.

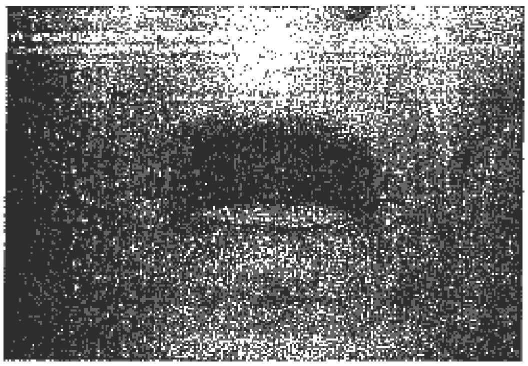


Fig. 20-2. Queilitis angular por *Candida*, favorecida por pérdida del espacio interdentario.

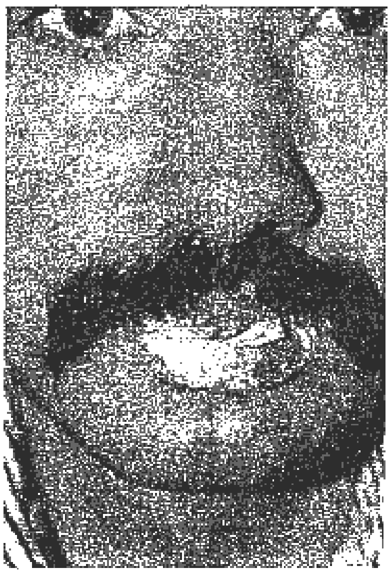


Fig. 20-3. Queilitis micácea por *C albicans*.

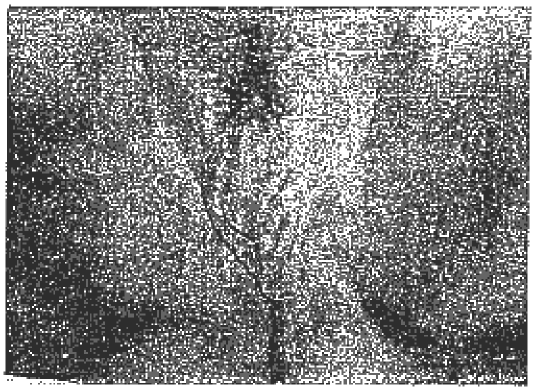


Fig. 20-4. Vaginitis por *Candida*, afección perigenital.

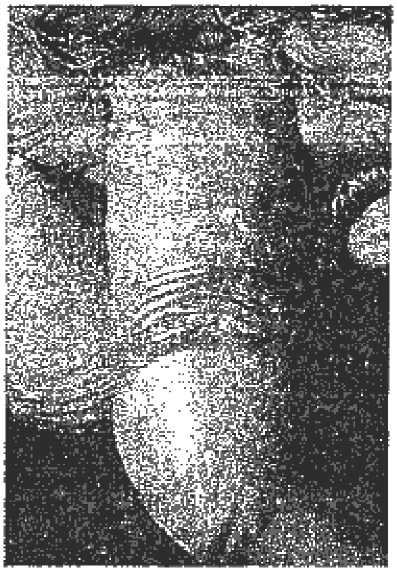


Fig. 20-5. Balanopostitis candidósica.

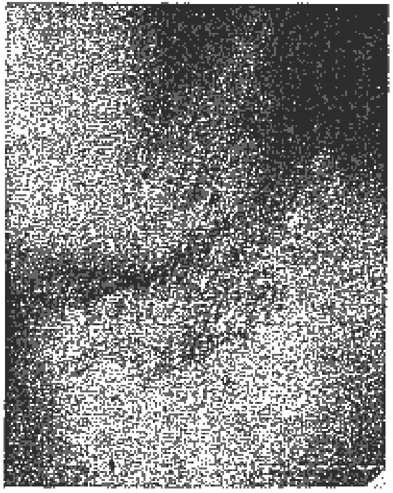


Fig. 20-6. Intertrigo candidósico axilar en una mujer diabética.

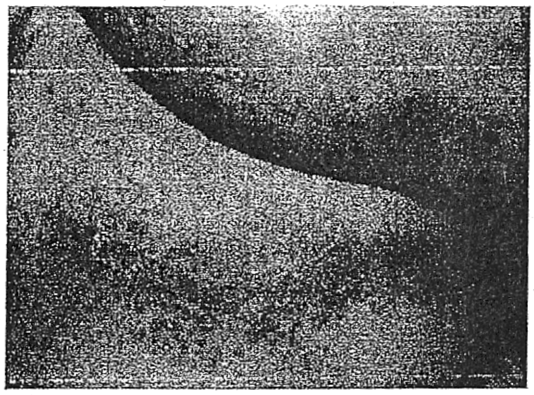


Fig. 20-7. Candidosis submamaria en obesidad.

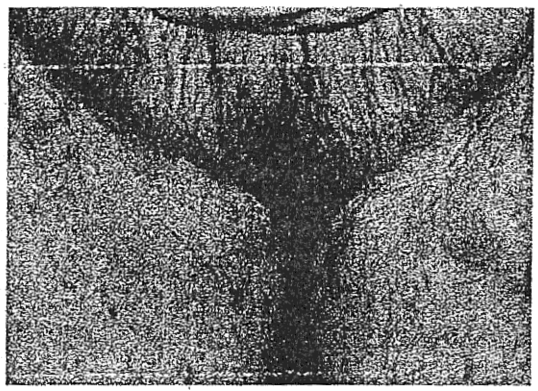


Fig. 20-9. Candidosis inguinal, placas satélite.

cetica) (fig. 20-8). Se caracterizan por eritema, descamación y piel macerada, bordes marcados por un collarete de escamas y lesiones satélite papulares, vesiculares o pustulosas (fig. 20-9). Se acompañan de prurito o dolor. La afección de grandes pliegues es más frecuente en diabéticos, pero también complica eccema y psoriasis. En los espacios interdigitales de manos, casi siempre hay exposición ocupacional, y en pies hay relación con militares que trabajan en trópicos u ocupaciones similares; a veces acompaña a una infección dermatofítica.

La afección de la zona del pañal se presenta sobre todo en el segundo o tercer mes de vida, es primaria o consecutiva a una dermatitis por contacto o seborreica; se observan áreas denudadas o placas eritematoescamosas, con pápulas o pústulas satélite (fig. 20-10). Puede extenderse a cabeza, tronco y extremidades, con un patrón psoriasiforme que simula enfermedad de Leiner.

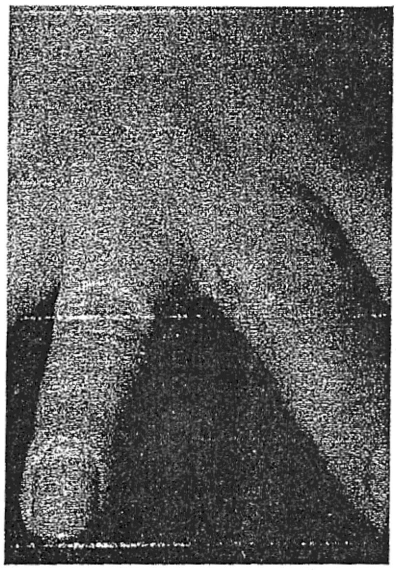


Fig. 20-8. *Erosio interdigitale blastomycetica.*

La forma neonatal se presenta cuando la madre tiene infección vaginal antes del parto y se puede manifestar como muguet o con lesiones vesiculares o pustulosas diseminadas que afectan sobre todo el tronco; a veces, aparece exantema maculopapular o erosiones con aspecto de quemaduras de primer grado; surge desde el nacimiento, las lesiones se extienden con rapidez y curan solas en una a cuatro semanas; en ocasiones, persisten varios meses. Predominan en recién nacidos prematuros con peso extremadamente bajo al nacer (menor de 1 000 g). Hay dos formas clínicas: una sistémica invasora fatal y una cutánea de evolución benigna, que se

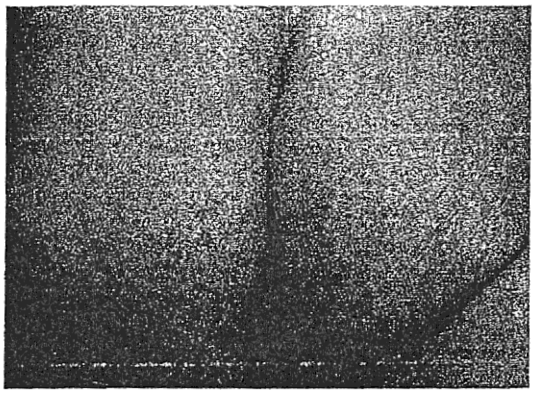


Fig. 20-10. Candidosis de la zona del pañal.

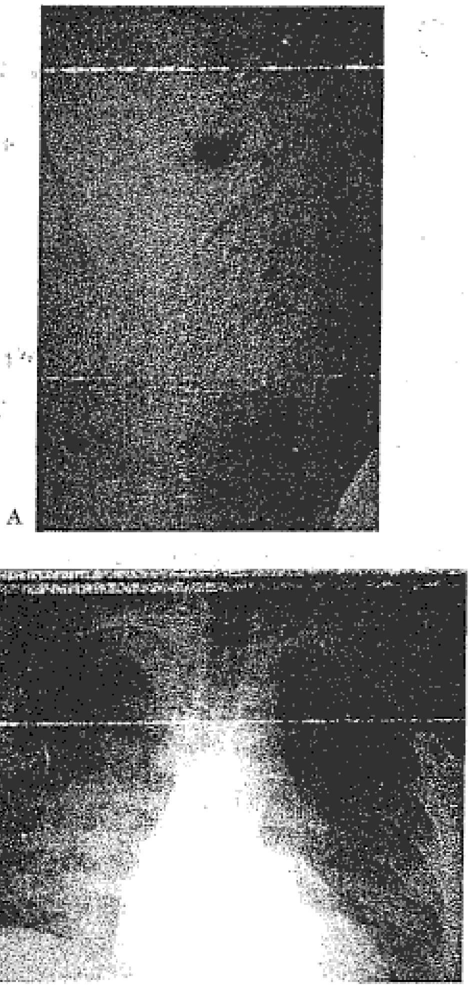


Fig. 20-13. Candidosis sistémica. *A*, lesiones cutáneas diseminadas; *B*, afección pulmonar.

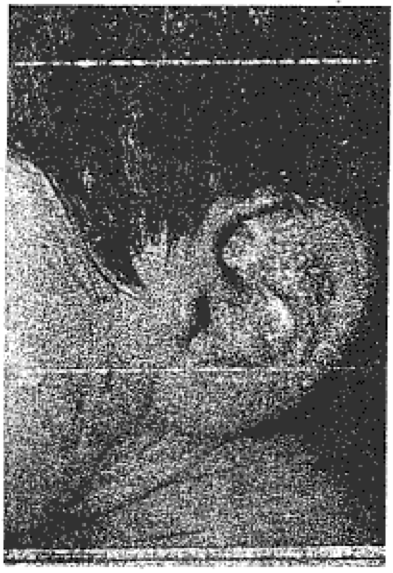


Fig. 20-14. Candidosis mucocutánea en un síndrome genético.

Quizá se asocie con poliendocrinopatía (hipoparatiroidismo, hipoadrenocorticismo) o tal vez sea idiopática.

Se ha mencionado vinculación con agenesia o displasia del timo, con hipotiroidismo o con agammaglobulinemia y la consecuente disfunción linfocitaria; y también con anomalías de la función de leucocitos o deficiencia de zinc. Cuando se presenta en adultos, afecta a mayores de 35 años de edad y se relaciona con enfermedades malignas internas, como timoma o con lupus eritematoso sistémico. Tal vez se vinculen infecciones por virus del papiloma humano y dermatofitosis. Por lo general, hay bronquiectasias y, en las etapas avanzadas, se puede relacionar con tuberculosis pulmonar. La CMCC puede clasificarse en 4 tipos: 1) relacionada con inmunodeficiencia mortal, por lo general se limita a la cavidad bucal, y la muerte ocurre antes de los dos años de edad; 2) relacionada con inmunodeficiencias no mortales. Tiene dos variantes, asociada a endocrinopatía y granuloma candidósico; 3) tardía, relacionada con timoma, y 4) relacionada con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Hay pacientes que tienen mejorías espontáneas; en otros, la muerte depende principalmente del padecimiento fundamental.

Las presentaciones alérgicas no están bien estudiadas; pueden ser candídides, que a veces son lesiones vesiculares estériles en manos, o se manifiestan por urticaria, eccema, asma y gastritis.

Estudio micológico

El examen directo se practica a partir de exudado, esputo, escamas, raspado de uñas o centrifugado de orina. Se efectúa con hidróxido de potasio, solución de yodopovidona (Lugol) o fisiológica. También se puede realizar frotis y colorearse con tinción de Gram, de Giemsa o de Wright, y azul de metileno, o PAS. Se observan abundantes esporas redondeadas u ovales de 2 a 4 micras de diámetro, blastosporas y seudohifas, o hifas verdaderas (fig. 20-15). Lo más característico es la presencia de hifas y grupos de blastosporas en diferentes trayectos de las mismas.

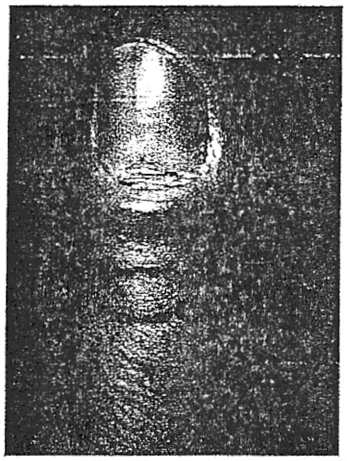


Fig. 20-11. Paroniquia candidósica con afección ungueal.

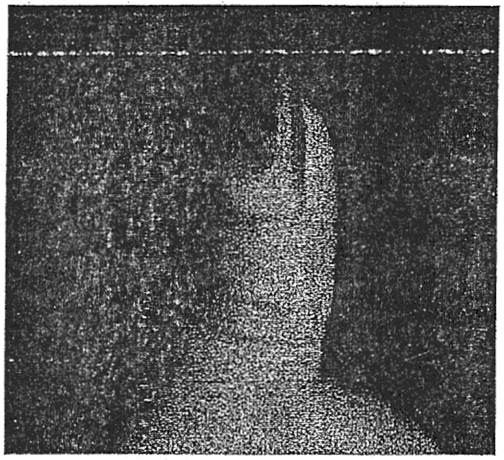


Fig. 20-12. Uña negra y onicólisis por *Candida.*

manifiesta tres a siete días posparto con candidosis bucofaríngea y del área del pañal.

El granuloma glúteo infantil (Teppeiner, 1971) afecta nalgas, muslos o genitales; se caracteriza por nódulos ovales de 0.5 a 3 cm de diámetro, bien definidos y de consistencia firme; se relaciona con la aplicación de glucocorticoides tópicos y presencia de *Candida.*

En adictos a drogas, predominan las lesiones foliculares en cabeza y cara; también hay formas secundarias en grandes quemaduras.

La paroniquia es una inflamación periungueal dolorosa, a veces con salida de pus a la presión; después sobreviene la afección ungueal (fig. 20-11) que puede ser aguda o crónica. Se presenta en quienes sumergen las manos en agua o cocinan; puede coexistir con infecciones por microorganismos gramnegativos. Si se afecta la uña, ocurre onicólisis, engrosamiento consecutivo a la invasión, presencia de estrías transversales y cambios de color que van del blanco amarillento al verde, café (marrón) o negro (fig. 20-12); puede haber hiperqueratosis y destrucción, en especial en pacientes con síndrome de Raynaud o de Cushing.

La localización en esófago es consecuencia de extensión a partir de la cavidad bucal; hay estenosis, disfagia, náusea, vómito y hemorragia del tubo digestivo. La afección gástrica es excepcional; si hay perforación, puede sobrevenir peritonitis. Esta presentación clínica y la candidosis bucofaríngea son de las más frecuentes en SIDA, leucemia o candidosis mucocutánea crónica.

La localización perianal causa placas eritematosas con prurito intenso, que se acentúa por el calor o el reposo en cama; no siempre coexiste con enfermedad intestinal. La forma bronquial y pulmonar ocasiona tos con expectoración, a veces hemoptoica, así como disnea, febrícula y pérdida de peso.

La candidosis diseminada constituye una infección multiorgánica (aparato urinario y riñones, endocardio, meninges), incluso con probable candidemia, aunque los hemocultivos no siempre son positivos. La candidemia se puede presentar con síntomas inespecíficos incluso fiebre, pero la presencia de lesiones cutáneas nodulares y de lesiones blancas en retina "en algodón" son muy sugerentes, cuando no se obtiene el cultivo (fig. 20-13).

Las lesiones oculares tal vez abarquen conjuntivitis, queratitis, blefaritis, caniculitis y generalmente se asocian a traumatismo ocular, herpes o tratamiento con glucocorticoides y antibióticos.

La candidosis mucocutánea crónica (CMCC) se inicia en la lactancia o la niñez (fig. 20-14); las lesiones pueden aparecer en piel, mucosas y uñas; en boca hay lesiones seudomembranosas o en placa; en la piel surgen lesiones escamocostrosas o de aspecto nodular sobre todo en cabeza y cara, y se conocen como granuloma candidósico; las uñas de las manos se afectan en pliegues ungueales, región periungueal y hay una verdadera onicomicosis grave que se acompaña de dedos en palillo de tambor. Puede ser congénita y heredada en forma autosómica dominante o recesiva.

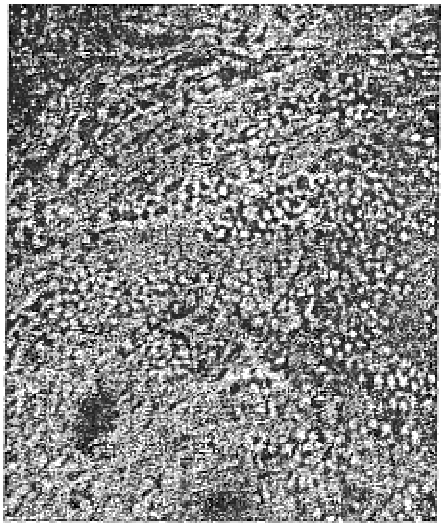


Fig. 20-15. Blastosporas en examen directo.

La observación se mejora al utilizar blanco de calcoflúor y un microscopio de fluorescencia, dada su afinidad de este fluorocromo por quitina y glucanos.

El cultivo se logra a la temperatura ambiente y en los medios habituales, como Sabouraud simple o con cloranfenicol y cicloheximida (Actidione), o en extracto de malta (fig. 20-16); sólo son sensibles a la cicloheximida: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. zeylanoides* y *C. parapsilosis*. El cultivo debe realizarse a la brevedad posible luego de obtener los especímenes para evitar contaminaciones agregadas. Con el propósito de confirmar la patogenicidad de las levaduras aisladas, es necesario obtener colonias abundantes o que los cultivos sean repetidamente positivos, porque *Candida* es un saprófito habitual de cavidades. En algunos lugares, se realizan estudios cuantitativos; en boca, se llegan a considerar portadores si tienen menos de 400 colonias, y, enfermos, si esta cifra es mayor.

La identificación de *C. albicans* es más trascendental que la de otras especies; por ejemplo, en piel y uñas no se encuentra en forma saprofítica; lo mismo sucede en una muestra de sangre o de orina obtenida con técnica estéril; en estos casos, tiene significado patológico.

Los hongos crecen rápidamente a 37°C y en 24 a 48 horas se obtienen colonias lisas, blandas, brillantes, de color blanco o ligeramente beige; con el tiempo se hacen plegadas, rugosas o membranosas y a simple vista se observa el micelio sumergido (fig. 20-16).

En el examen microscópico, se encuentran microorganismos unicelulares esféricos u ovoides, de paredes delgadas, de 4 a 10 micras de diámetro, gemantes, con seudomicelio o micelio escaso o ausente (fig. 20-17). La presencia de filamentos es característica del género *Candida*, su producción se estimula en medios sin carbohidratos, como el agar patata o el PZ (patata-zanahoria). *Candida* (*Torulopsis*) *glabrata* no

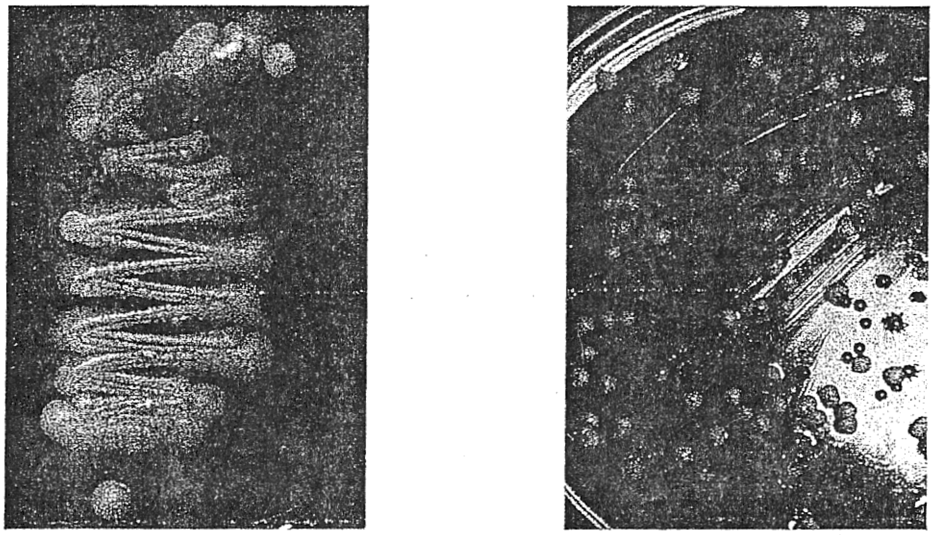


Fig. 20-16. Colonias blancas de *Candida* spp, en agar de Sabouraud y colonias azules de *C. albicans* en el sistema Candida-ID.

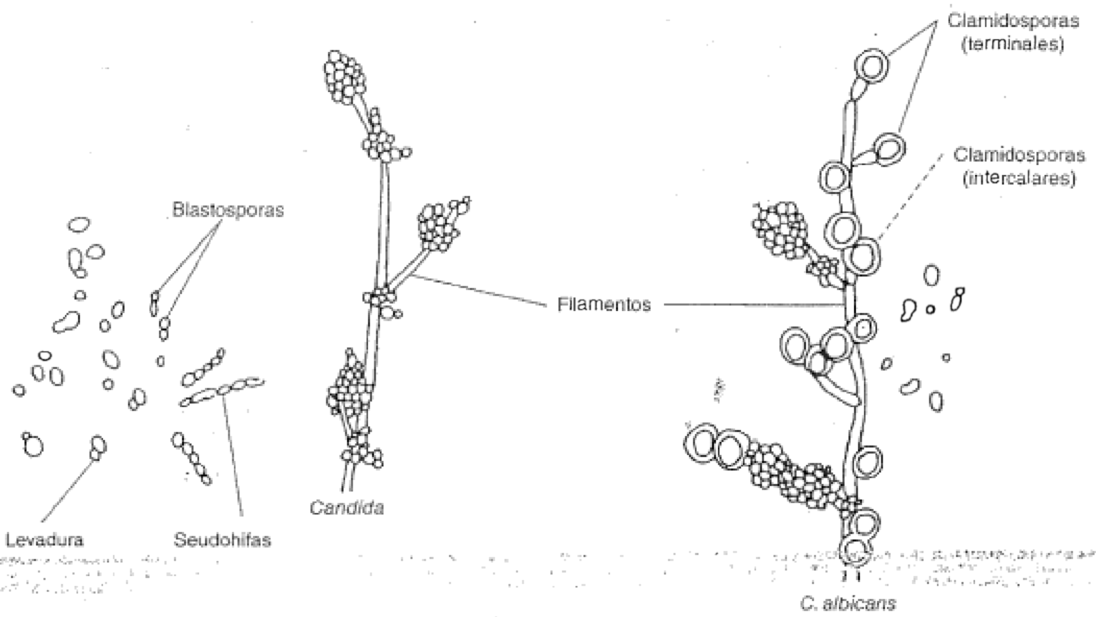

Clamidosporas
(terminales)
Clamidosporas
(intercalares)
Blastosporas
Filamentos
Levadura
Seudohifas
Candida
C. albicans

Fig. 20-17. Identificación microscópica de *Candida*. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouher E. Diag Lab Myc Méd. Paris: Maloine, 1979.)

produce filamentos ni seudohifas y es una levadura muy pequeña. Todavía no hay un consenso para la identificación de *C. dubliniensis*; en CHROM-agar, produce colonias de color verde intenso, ausencia de crecimiento ante temperatura de 45°C, se hacen pruebas de clamidosporulación en medio de RAT (*rice agar tween*) y Staib, con cariotipificación electroforética en este último medio, e hibridación con sondas específicas; para la mayoría, la única manera válida de identificación es la biología molecular.

Es muy importante la diferenciación de las diversas levaduras, dado su parecido macroscópico y micromorfológico (fig. 20-18). Para

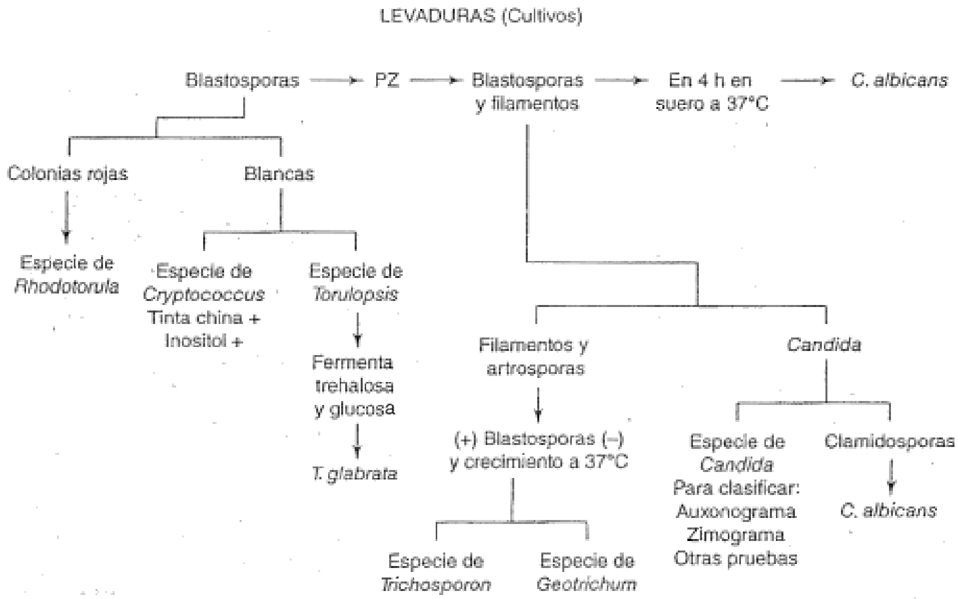

LEVADURAS (Cultivos)
Blastosporas
PZ
Blastosporas
y filamentos
En 4 h en
suero a 37°C
C. albicans
Colonias rojas
Blancas
Especie de
Rhodotorula
Especie de
Cryptococcus
Tinta china +
Inositol +
Especie de
Torulopsis
Fermenta
trehalosa
y glucosa
T. glabrata
Filamentos y
artrosporas
(+) Blastosporas (–)
y crecimiento a 37°C
Especie de
Trichosporon
Especie de
Geotrichum
Candida
Especie de
Candida
Para clasificar:
Auxonograma
Zimograma
Otras pruebas
Clamidosporas
C. albicans

Fig. 20-18. Algoritmo para la identificación de levaduras. (Modificada de Cours Superieur de Mycologie Médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

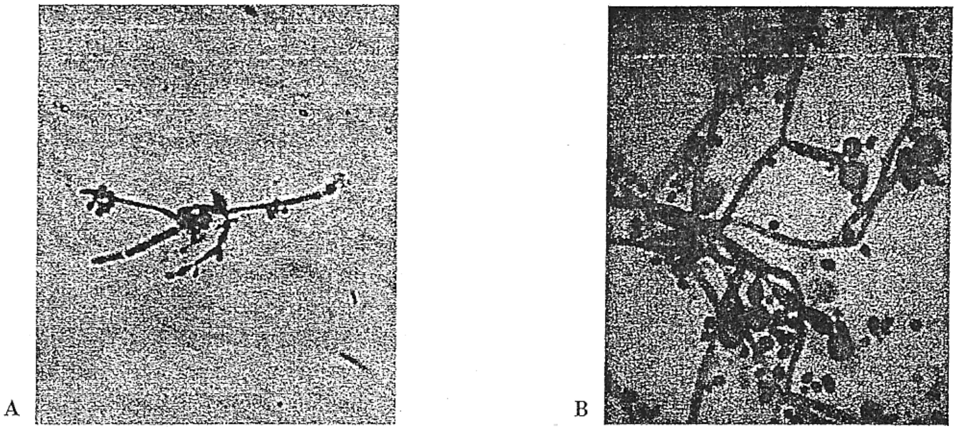


Fig. 20-19. Identificación de *Candida*. *A*, levaduras; *B*, levaduras, filamentos y clamidosporas en *C. albicans*.

distinguir *C. albicans* de las otras especies, se practican las pruebas siguientes:

Filamentación en suero

Se toma un inóculo de la colonia y se coloca en 0.5 ml de suero, se incuba a 37°C; en dos a cuatro horas, se generan tubos germinativos en *C. albicans* o *C. stellatoidea*. Otras especies lo hacen, pero en etapas tardías.

Resiembra de los cultivos en agar harina de maíz (*"corn meal"*), agar arroz con tween 80 o en agar patata-zanahoria

Se llevan a cabo algunas estrías en el fondo del tubo y luego una estría longitudinal profunda; en 24 a 48 horas, se toma un fragmento de la gelosa donde se aprecie el desarrollo de filamentos en profundidad. Se observa cómo se producen rápidamente seudohifas y racimos de blastosporas en verticilo y, sobre todo, las clamidosporas características de *C. albicans*, que son grandes, esféricas, de 8 a 12 micras de diámetro, de pared gruesa y con distribución intercalar o terminal (figs. 20-17 y 20-19). Salvo estas estructuras, la estructura macroscópica y microscópica de *Candida* es simple y uniforme: colonias blancas y brillantes que producen levaduras, hifas o seudohifas.

También se puede sembrar en agar harina de maíz en placas de Petri, haciendo dos incisiones con un centímetro de separación, y sobre las incisiones se coloca el cubreobjetos, se incuba a temperatura ambiente por 18 a 24 horas; se retira la tapa de la caja de Petri y se observa cerca de los bordes del cubreobjetos para ver las clamidosporas. El Candifast indica, en una columna, las diferentes especies según los cambios de color y, en la otra, la sensibilidad a antifúngicos.

Reducción de tetrazolio

Para esta prueba se prepara el medio de Pagano Levine que es a base de agar de Sabouraud con 0.1% de cloruro de trifeniltetrazolio. Este medio es incoloro y, si se reduce, adopta color rosado a rojo púrpura de acuerdo a las diferentes especies de *Candida*, sin embargo, no es una prueba muy precisa (fig. 20-20).

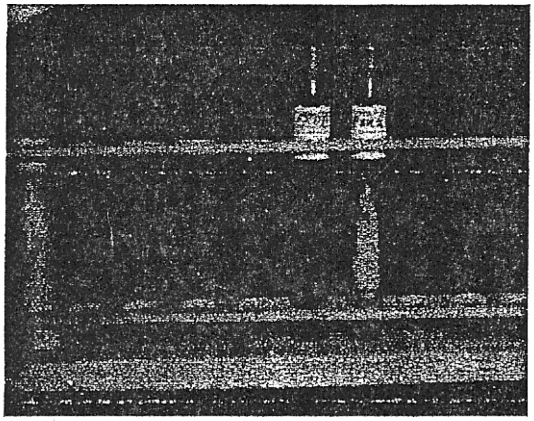


Fig. 20-20. Reducción de tetrazolio, *C. tropicalis* y *C. albicans*.

Sensibilidad a la cicloheximida (Actidione)

Se practica en medio de Sabouraud adicionado con cicloheximida (Actidione, 0.5 g% [g/100 ml]). Los resultados se observan en 24 horas. Son sensibles: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. zeylanoides* y *C. parapsilosis*.

Pruebas fisiológicas y bioquímicas

Permiten la identificación de las especies por el uso de carbohidratos y sustancias nitrogenadas específicas. La identificación bioquímica se basa en la fermentación o anaerobiosis (zimograma) y utilización (oxidación) o asimilación (auxonograma) de carbohidratos (cuadro 20-4).

Para el auxonograma en tubo, se agregan dos gotas de la suspensión de levaduras a cada uno de los tubos que contienen los azúcares. Se incuba a 37°C y a los tres días se hace la lectura con base en la turbiedad, que indica el crecimiento de la levadura. Para el auxonograma en placa, se vierten en una caja de Petri 25 ml de medio base a 50°C. Se agrega 1 ml de una suspensión de levaduras (a una concentración del tubo núm. 1 de la escala de McFarland) preparada a partir de un cultivo puro y de tres días de crecimiento. Se distribuye homogéneamente el inóculo y luego se colocan discos de papel filtro impregnados con los azúcares. Se incuba a 37°C, y a los tres días se hace la lectura de los halos de crecimiento alrededor de los discos.

Para el zimograma se incuba a 37°C por siete días y las propiedades fermentativas se basan en la producción de ácido y gas. La primera se demuestra por el cambio de color del indicador de pH de verde a amarillo, y la segunda por el desplazamiento hacia arriba del tapón (de vaselina y parafina a partes iguales) o la acumulación de gas en una campana de Durham.

El auxonograma clásico de Wickerham es preciso pero laborioso; ha sido reemplazado por métodos modificados más recientes (API 20C, API 32C, ViteK, Uni-Yeast-Tek, Minitek, Yeast-Ident, MicroScan), incluso se simplifica la lectura por medio de computadora. Las pruebas clásicas de fermentación usan medios líquidos con diferentes carbohidratos; el color mide cambios de pH y formación de ácido y producción de gas. La mayoría de las presentaciones comerciales no las utilizan.

El medio de agar Biggy Nickerson a base de sulfito de sodio y citrato de bismuto, permite identificar las especies según los cambios de color que dependen de la reducción de estas sales y que van desde gris, pasando por café (marrón), hasta negro; depende de apreciación subjetiva, por lo que no parece útil ni práctico.

Hay pruebas bioquímicas comercializadas que se basan en la reacción de enzimas específicas de las diferentes especies y sustratos cromógenos que dan colonias de colores diferentes (CHROMagar-Candida) (fig. 20-21); identifican *C. albicans*, *C. krusei* y *C. glabrata*; por ejemplo, esta última da colonias de color rosado a púrpura brillante, *C. albicans*, azul-verdosas, *C. tropicales*, azul y *C. krusei*, rosa mate; también permiten la identificación de otros organismos levaduriformes, como *Trichosporon*, *Geotrichum* y *Cryptococcus* (Auxacolor).

Se ha perfeccionado una técnica de dilución en CHROMagar-Candida usando platos impregnados de fluconazol para detectar simultáneamente resistencia e identificación de especies. Candida-ID y Fluoroplate detectan *C. albicans* debido a la incorporación de sustratos de hexosaminidasa, el primero, por cambios al color azul (fig. 20-16) y, el segundo, por fluorescencia de las colonias bajo lámpara de luz ultravioleta (365 nm). Estos métodos son muy prácticos por la rápida identificación de las especies en el primoaislamiento, así como por la detección de infecciones mixtas.

Hoy en día, se cuenta con sistemas de cultivos sanguíneos altamente sensibles para pacientes con sospecha de candidemia o candidosis diseminada que incluyen lisis por centrifugación bifásica media y métodos no radiométricos automatizados (BACTEC).

Enfermedad experimental

Es un estudio de investigación. El animal más sensible es el conejo; la inyección intravenosa de *C. albicans* provoca la muerte en tres a siete días; hay lesiones pulmonares, renales y meníngeas. Se induce con mayor rapidez en animales inmunodeficientes. *Candida glabrata* es poco virulenta en animales, pero muy patogénica en infecciones diseminadas en seres humanos.

Cuadro 20-4. Características fisiológicas para la identificación de *Candida*

	Morfología			*Auxonograma*										*Zimograma*						*Otras características*			
				Indispensable						*Electivo*													
	Micelio o seudomicelio	Clamidosporas	Filamentación en suero a 37°C, 4 h	Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Galactosa	Lactosa	Rafinosa	Inositol	Celobiosa	Xilosa	Trehalosa	Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Galactosa	Lactosa	Rafinosa	Ureasa	Red. tetrazolio	Res. cicloheximida (Actidione) (crecimiento)	Utilización de KNO_3
Candida albicans	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	+	±	+	–	–	–	B	+	–
C. stellatoidea	+	±	±	+	+	–	+	–	–	–	–	+	+	+	+	–	–	–	–	–	R	+	–
C. tropicalis	+	–	–	+	+	+	+	–	–	–	V	+	+	+	+	+	+	–	–	–	Vi	–	–
C. parapsilosis	+	–	–	+	+	+	+	–	–	–	–	+	+	+	–	–	–	–	–	–	R	–	–
C. krusei	+	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	B	–	–
C. pseudotropicalis	+	–	–	+	–	+	+	+	+	–	+	V	–	+	–	+	+	+	+	–	R	+	–
C. guilliermondii	+	–	–	+	+	+	+	–	+	–	+	+	+	+	–	+	+	–	+	–	R	+	–
C. zeylanoides	+	–	–	+	+	+	V	–	–	–	–	–	+	V	–	–	–	–	–	–	R	–	–

+ = positivo; — = negativo; ± = casi siempre es positivo; V = variable; B = blanco; R = rosado; Vi = violeta; Red. = reducción; Res. = resistencia a.

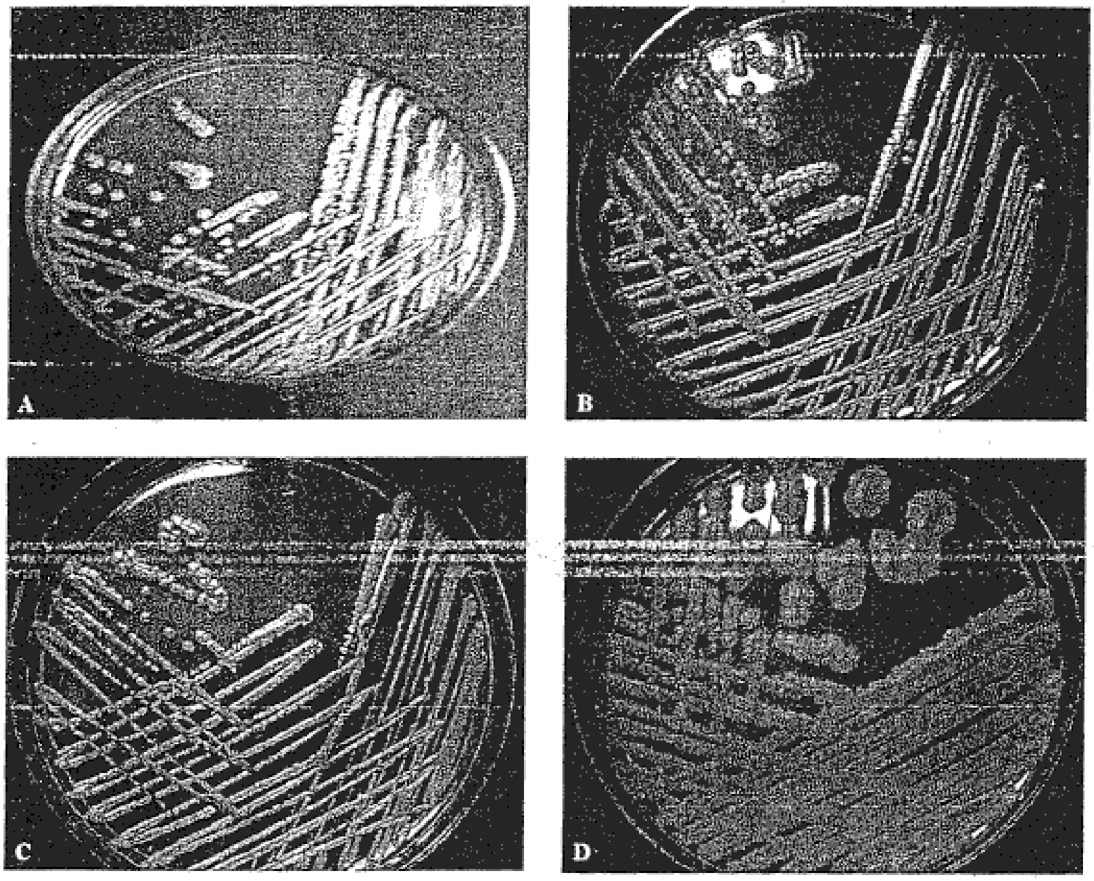


Fig. 20-21. Medio cromogénico de CHROMagar-Candida: *A, C. albicans*, verde; *B, C. tropicalis*, azul; *C, C. kruzei*, rosa mate; *D, C. glabrata*, rosa brillante.

Técnicas genéticas moleculares

Usan sondas de ácido desoxirribonucleico (DNA) específicas, patrones electroforéticos de DNA y ácido ribonucleico (RNA), análisis de restricción enzimática y proteína C reactiva (PCR, no confundir con prueba molecular). Para la tipificación de *C. albicans*, se han usado sistemas como cariotipificación electroforética (PFGE, *karyotyping by pulsed-field gel electrophoresis*), biotipificación por determinación del polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), RAPD (*randomly amplified polymorphic DNA*), así como los patrones de hibridación de las enzimas de restricción del DNA. Este último permite la estandarización de "*fingerprinting*" de DNA en *C. albicans*, asistidos por computadora para cuantificación de las diferencias. *Candida glabrata* es distinguible de *C. albicans* por su pequeña subunidad ácido ribonucleico ribosomal (rRNA).

Estas técnicas moleculares también han sido útiles en la caracterización de *C. tropicalis, C. krusei* y *C. parapsilosis*. El Southern blotting es el procedimiento de referencia ideal para la epidemiología de las infecciones por *Candida*. La PCR es una técnica más sensible que el cultivo para la detección de *C. albicans*, pero por ahora se limita su uso al diagnóstico de candidosis sistémicas. Se han utilizado secuencias que califican citocromo P-450, lanosterol 14-alfa-demetilasa, DNA mitocondrial (mtDNA), y aspartiloproteinasa secretada.

Se ha mostrado por mtDNA RFLP que los patrones de enzimas de restricción son diferentes en *C. albicans, C. kefyr, C. lusitaniae, C. maltosa, C. parapsilosis, C. tropicalis* y *C. shehatae*. En Japón y Estados Unidos, se han encontrado 19 tipos de *C. albicans*, y basados en la combinación de RFLP con Haelli, BamHI y baI, se ha mostrado su distribución universal y su relación cercana, excepto el tipo 19. En *C. parapsilosis*, se han encontrado tres tipos y, en *C. guilliermondii*, cuatro tipos sin una relación muy cercana y genéticamente heterogéneos; *C. albicans* y *C. tropicalis* tienen ocho tipos relacionados y genéticamente homogéneos.

Datos histopatológicos

En las modalidades superficiales, puede haber hiperqueratosis y paraqueratosis, en ocasiones, presencia de neutrófilos y se observan en la capa córnea blastosporas de 4 a 7 micras de diámetro y filamentos; se visualizan mejor con tinción de PAS, Gomori-Grocott, Gridley, Gram y GMS. En dermis puede haber edema leve e infiltrado de linfocitos y células plasmáticas (fig. 20-22). En formas profundas, se encuentran abscesos en etapas iniciales, y granulomas con histiocitos y células gigantes en las crónicas; puede haber hiperplasia seudoepiteliomatosa.

Datos de laboratorio

La intradermorreacción con candidina resulta positiva en quienes han tenido contacto previo con el hongo; no indica enfermedad; en adultos la positividad es de 60%. En casos diseminados, puede ser negativa. Los individuos alérgicos muestran manifestaciones de hipersensibilidad.

Las pruebas serológicas no son sistemáticas, son modos de inmunodiagnóstico que permiten detección de anticuerpos en suero. Se encuentran anticuerpos por inmunodifusión; la presencia de dos arcos de precipitación indica infección profunda. También se practican aglutinación de partículas de látex, fijación de complemento y ELISA (ensayo inmunoabsorbente-enzimático). Se investigan las técnicas de anticuerpos anticitoplásmicos y anticuerpos fluorescentes; en formas septicémicas y viscerales, hay títulos de anticuerpos de 1/160 a 1/1 280. En estas modalidades, se considera que lo más recomendable es combinar contrainmunoelectroforesis e inmunofluorescencia indirecta. La cromatografía de gases también tiene utilidad diagnóstica en candidosis sistémica.

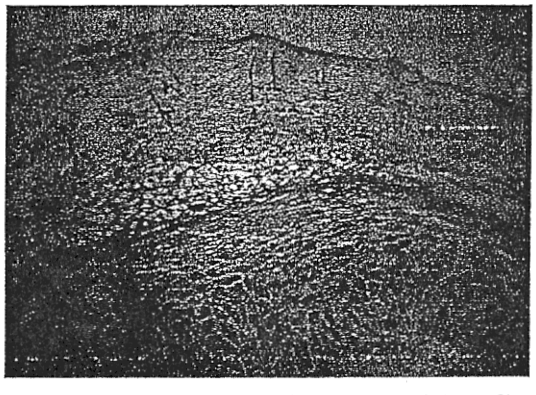


Fig. 20-22. Estudio histopatológico en candidosis, filamentos y esporas PAS-positivos.

Para identificar antígenos, se han creado pruebas Cand-tec (Ramco Lab, Houston), y Pastorex (Sanofi, Francia); aquéllos se detectan en líquidos corporales, como suero y orina.

Las radiografías son útiles en formas pulmonares (fig. 20-3); hay engrosamiento hiliar y peribronquial, opacidades nodulares en "bolas de algodón", imagen neumónica e incluso cavitación.

Diagnóstico diferencial

Leucoplasia; liquen plano, pénfigo, nevo esponjoso, herpes o aftas bucales; vaginitis por tricomonas, gonococos o *Gardnerella vaginalis*; tiña inguinal (fig. 6-13, cap. 6), submamaria, o de los pies (fig. 6-15, cap. 6); eritrasma (fig. 27-1, cap. 27); intertrigo por contacto o bacteriano; onicomicosis por dermatófitos (fig. 6-18, cap. 6), fenómeno de Raynaud; melanoma subungueal; dermatitis de la zona del pañal; psoriasis invertida; dermatitis seborreica; balanitis herpética o luética, y síndromes dermatológicos genéticos.

Desde el punto de vista microscópico, con una especie de *Malassezia* (figs. 7-8 a 7-10, cap. 7), dermatófitos (fig. 6-20, cap. 6), *Cryptococcus* (fig. 21-8, cap. 21), *Blastomyces dermatitidis* (fig. 19-7, cap. 19), *P. brasiliensis* (fig. 18-7, cap. 18) e *Histoplasma capsulatum* (fig. 17-6, cap. 17).

Complicaciones

Infección bacteriana agregada. Las recurrencias dependen de fracaso terapéutico o reinfección.

Tratamiento

Eliminar factores predisponentes. En la candidosis bucal, es útil la solución acuosa de violeta de genciana al 1%, pero es antiestética y puede producir necrosis del epitelio; las pinceladas de permanganato de potasio o tintura de Castellani plantean el mismo inconveniente. Los colutorios con bicarbonato son eficaces, baratos y fáciles de aplicar; en caso de usarse prótesis dentarias, éstas también se deben colocar en esta misma solución o en ciclohexidina al 2%. En algunos sitios, están disponibles trociscos de anfotericina B y nistatina.

En regiones genitales, pliegues y zona del pañal, se aplican "fomentos" con vinagre o ácido acético, una a dos cucharadas diluidas en 1 L de agua, o con solución de Burow; en casos crónicos, sobre todo en vulvovaginitis, algunos recomiendan aplicar lactobacilos (yogur).

En vaginitis resistentes por *C. glabrata* se ha usado anfotericina B, 5-fluorocitosina y ácido bórico en cápsulas de gelatina de 600 mg por vía intravaginal, una vez al día por 16 días o crema de fluocitosina diariamente por 14 días; los dos primeros pueden ser medicamentos tóxicos. La acción *in vitro* de terconazol no se ha confirmado *in vivo*. En vaginitis, es posible utilizar dosis de fluconazol de 100 a 200 mg/día por cinco a siete días, o dosis única de 300 mg, o itraconazol, 400 mg en dosis única, o 200 mg/día por tres a cinco días.

De los antimicóticos locales clásicos, son útiles la yodoclorhidroxiquinoleína (Vioformo o clioquinol) en crema al 3%, el tolciclato o la pirrolnitrina en crema o solución, en aplicaciones dos veces al día. Tiene actividad específica la nistatina en presentación de ungüento, gotas, gel o suspensión (200 000 U/ml), talco, tabletas orales (500 000 U) o vaginales (100 000 U); se seleccionan según la localización y se aplican o proporcionan dos a tres veces al día, durante siete días a varias semanas.

La nistatina no se absorbe por el tubo digestivo, por lo que el suministro en tabletas sólo se emplea en candidosis en esta localización o en la esterilización intestinal en presentaciones perianales, vulvovaginales, diseminadas o en síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El ketoconazol, 200 mg/día por vía oral, se recomienda ante afección de piel, mucosas y uñas, o en formas crónicas y profundas. Las modalidades cutaneomucosas mejoran en días o semanas; cuando hay vaginitis, se recomiendan 200 mg, dos veces al día, durante cinco días; en otras formas se necesitan varios meses de tratamiento. Si se usa a largo plazo, es necesario vigilar el funcionamiento hepático.

El itraconazol, 100 mg/día por vía oral, es eficaz sobre todo en onicomicosis; se proporciona al menos seis meses o tres meses si se usan 200 mg/día. En vaginitis, se recomienda una dosis única de 400 a 600 mg; en las formas agudas, 200 mg/día por tres días, y en presentaciones crónicas, 200 mg/día durante tres días, seguidos por 200 mg cada primer día del ciclo menstrual durante seis meses. En otros casos, la dosis y la duración del tratamiento dependen de la localización y la gravedad; el fluconazol, 150 mg/día por 7 a 10 días, o en dosis única o semanal de 150, 200 o 300 mg; en candidosis esofágica, 100 a 300 mg/día durante cinco días.

En las modalidades superficiales y localizadas, se recomienda aplicar una a dos veces al día cualesquiera imidazoles tópicos: miconazol, clotrimazol, isoconazol, tioconazol, ketoconazol, econazol, sulconazol o bifonazol; para la localización bucal, se cuenta con una presentación de miconazol en gel, o también pueden usarse tabletas vaginales de nistatina; para vaginitis, se dispone de terconazol en crema y óvulos.

Para piel y uñas, hay también preparaciones tópicas o barnices de ciclopirox y amorolfina; es útil en paroniquia la solución de timol al 4% en cloroformo o la loción de sulfacetamida; de forma tópica, la terbinafina al 1% en crema, solución o gel, también es eficaz en candidosis, pero no se recomienda por vía oral.

En modalidades profundas y sistémicas o en candidemia, se utiliza anfotericina B, a razón de 0.6 mg/kg de peso corporal, sin sobrepasar una dosis total de 1 a 3 g; si están disponibles, son preferibles anfotericina B liposomal o de complejos lipídicos; 5-fluorocitosina, 150 mg/kg/día (en general hay resistencia, por lo que se debe combinar con la anterior) (cap. 35). Es posible usar anfotericina B liposomal o de complejos lipídicos; esta última a dosis de 3 a 4 mg/kg/día ha sido similar a la anfotericina ordinaria, pero las toxicidades hepática y renal son más bajas.

En las formas mucocutáneas crónicas se usan ketoconazol, itraconazol o fluconazol hasta obtener la remisión; si hay recurrencia se aconsejan tratamientos cortos por tres a siete días. Se ha informado resistencia a ketoconazol cuando se usa de manera continua. Una alternativa segura en neutropénicos es el fluconazol; también en pacientes con SIDA, aunque en sujetos con candidosis bucofaríngea con tratamientos a largo plazo quizás aparezca resistencia. En candiduria es importante eliminar antibacterianos innecesarios o catéteres; se pueden usar irrigaciones con anfotericina B y combinar con fluconazol.

En niños menores de un año de edad o neonatos de bajo peso con candidosis, se ha usado fluconazol a dosis de 2 a 50 mg/kg/día, pero se recomiendan 6 mg/kg y de preferencia vigilar concentraciones plasmáticas.

En los pacientes con SIDA, las dosis de ketoconazol e itraconazol deben duplicarse, pues la absorción es afectada por la aclorhidria; en estos enfermos, se recomienda suspender el tratamiento ante la remisión del cuadro y reiniciarlo ante las recurrencias; el ketoconazol se utiliza a dosis de 400 mg/día y el itraconazol a 200 mg/día, que también se puede proporcionar en una solución en ciclodextrinas, que se absorbe mejor (2.5 mg/kg/día), pero no está disponible en todas partes.

En algunos enfermos, se ha utilizado factor de transferencia, transferencia de leucocitos e implantes de timo fetal. En candidosis mucocutánea crónica, se ha llegado a dar cimetidina, 300 mg cuatro veces al día, y la anfotericina B en liposomas (cap. 35).

Se han creado tres nuevos triazoles: voriconazol, ravuconazol y posaconazol, con actividad antimicótica de amplio espectro. Voriconazol tiene gran biodisponibilidad y está indicado en pacientes inmunodeficientes con infecciones micóticas invasoras; ravuconazol es eficaz en candidosis, en sujetos inmunodeficientes y en inmunocompetentes con onicomicosis, y el posaconazol está indicado en infecciones micóticas invasoras, incluida la candidosis bucofaríngea. Las equinocandinas y neumocandinas son moléculas lipopeptídicas grandes que actúan en la pared celular de *Candida* al inhibir la enzima β-(1,3)-D-glucano sintetasa, bloqueando la síntesis del β-(1,3)-D-glucano, componente estructural esencial de la pared del hongo y ausente en las células de los mamíferos, en la cual no tiene blanco.

La caspofungina (MK-0991) fue la primera equinocandina aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes con aspergilosis que no responden o no toleran otras terapéuticas antifúngicas, y es eficaz en pacientes con candidosis bucofaríngea y esofágica.

Infecciones por *Rhodotorula*

Se origina por el género *Rhodotorula*, que agrupa ocho especies, en particular *R. rubra*, hongo que se aísla de alimentos, soluciones en hospitales, esputo e incluso piel y anexos; puede causar enfermedad de pulmones, riñones, endocardio, sistema nervioso central, o fungemia. En el medio hospitalario, se han aislado de hemocultivos en leucemia e infección por VIH. Se observa mejor con blanco de calcoflúor bajo fluorescencia. El hongo es una levadura mucoide con pigmento carotenoide que le confiere color rojo anaranjado (fig. 20-18, y fig. 31-1, cap. 31). Al microscopio se observan levaduras ovoides o esféricas. Utilizan diferentes azúcares, pero no los fermentan. Otras especies son *R. glutinis*, *R. graminis* y *R. araucariae*.

Pronóstico

Depende de la presentación clínica, de la gravedad de la misma y de los factores predisponentes. En recién nacidos es benigna, muchas veces cura sola. La forma sistémica es letal en 56%. En un futuro cercano, se deben practicar más pruebas de sensibilidad a los antifúngicos dada la resistencia a anfotericina B y azoles.

Prevención

Control de diabetes o enfermedad de base, curación de la pareja en modalidades genitales de ambos, eliminación de catéteres; en inmunodeficientes es importante reducir la colonización del tubo digestivo para disminuir el riesgo de infección, con nistatina o triazólicos, también azoles sistémicos. El fluconazol es eficaz y bien tolerado en profilaxis de infecciones localizadas y sistémicas, con inclusión de niños, ancianos e inmunodeficientes, especialmente en leucémicos, sujetos con trasplante de médula ósea y en neonatos en unidades de cuidados intensivos. La segunda elección es el itraconazol, sobre todo en solución oral.

Bibliografía

Arenas R. Onicomicosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. Gac Méd Méx, 1990;126(2): 84-91.

Aristimuño M, Arenas R. Candidosis. Experiencia en un servicio de dermatología. Dermatol Rev Mex, 1998;42(5):190-194.

Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factor of *Candida albicans*. Trends Microbiol, 2001;9(7):327-335.

Contreras C, Gutiérrez P. Levaduras de *Rhodotorula* aisladas en muestras clínicas. Dermatol Rev Mex, 2000;44(2):55-59.

Dodgson A, Pujol C, Pfaller M. Evidence for recombination in *Candida glabrata*. Fung Gen Biol, 2005;42:233-243.

Dongari-Bagtzoglou A, Fidel PL. The host cytokine responses and protective immunity in oropharyngeal candidiasis. J Dent Res, 2005;84(11):966-977.

Dupont B. Clinical efficacy of amphotericin B colloidal dispersion against infections caused by *Candida* spp. Chemotherapy, 1999;45(Suppl 1):27-33.

Eggmann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis, 2003;3(11):685-702.

Gubbins PO, McConnell SA, Penzak SR. Current management of funguria. Am J Health Syst Pharm, 1999; 56(19):1929-1935.

Gupta A, Tomas E. New antifungal agents. Dermatol Clin, 2003;21(3):565-576.

Hay RJ. The management of superficial candidiasis. J Am Acad Dermatol, 1999;40(6 Pt 2):S35-S42.

Jones JM. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. Clin Microbiol Rev, 1990;3:379-388.

Kullberg BJ, Netea MG, Vonk AG, van der Meer JW. Modulation of neutrophil function in host defense against disseminated *Candida albicans* infection in mice. Immunol Med Microbiol, 1999;26(3-4):299-307.

Leischewski A, Harmsen D, Hacker J, Morschhauser J. Standardized molecular typing of *Candida albicans* strains. Mycoses, 1997;40:369-372.

Lodder J. The Yeasts. A taxonomic study. Amsterdam: North Holland Pub., 1970.

Mariat F, Drouhet E. Las levaduras de importancia médica y veterinaria. Dermatol Rev Mex, 1996;40:31-42.

Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: A review. J Antimicrob Chemother, 1999;44(4):429-437.

Moalic V, Moalic E, Bellein V et al. Premiere identification de *Candida dubliniensis* au Centre Hospitalier Universitaire de Brest (France). Résultat dune étude prospective de six mois. J Mycol Med, 2001;11:32-37.

Netea MG, Gow NA, Munro CA. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. J Clin Invest, 2006;16(6):1642-1650.

Odds FC. Candida and candidosis. 2nd ed. London: Bailliere-Tindal, 1988.

Ortega-Hernández E, Capó de Paz V, Pérez ML. Micosis oportunistas invasivas en el SIDA. Un estudio de 211 autopsias. Rev Iberoam Micol, 1998;15:33-35.

Owen MK, Clenney TL. Management of vaginitis. Am Fam Phys 2004;70(11):2125-2132.

Posteraro B, Tumbarello M, La Sorda M. Azole resistance of *Candida glabrata* in a case of recurrent fungemia. J Clin Microbiol, 2006;44(8):3046-3047.

Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. J Postgrad Med, 2005;1:S27-S29.

Reznik DA. Oral manifestations of HIV disease. Top HIV Med, 2005;13(5):143-148.

Ringdahl EN. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Mo Med, 2006;103(2):165-168.

Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Administration of fluconazole in children below 1 year of age. Mycoses, 1999;42(1-2):3-16.

Segretain G, Drouhet E, Mariat F. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Paris: Maloine, 1979:68-81.

Sobel JD, Chaim W. Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: Restrospective review of boric acid therapy. Clin Infect Dis, 1997;24:649-652.

Sobel JD. Vulvovaginitis due to Candida glabrata. An emerging problem. Mycoses, 1998;41(Suppl 2):18-22.

Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK. Neonatal candidiasis. Inf Dis Clin North Am, 2005;19(3):603-615.

Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA et al. *Candida dubliniensis* sp. nov. phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. Microbiology, 1995;141:1507-1521.

Tiffany KF, Smith PB, Benjamin DK. Neonatal candidiasis: Prophylaxis and treatment. Expert Opin Pharmacother, 2005;6(10):1647-1655.

Vázquez J, Sobel J. Mucosal candidiasis. Infect Dis Clin North Am, 2002:16(4):793-820.

Verduyn-Lunel FM, Meis JF, Voss A. Nosocomial fungal infections: Candidemia. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999;34(3):213-220.

Villanueva-Reyes J, Arenas R. Candidiasis. Una revisión. Rev Mex Micol, 2007. En prensa.

21

Criptococosis

En 1894, Sanfelice, en Italia, informó la presencia de una levadura encapsulada en el jugo de duraznos (melocotones); al año siguiente produjo en animales de experimentación la enfermedad que origina ese hongo y lo llamó *Saccharomyces neoformans.* En Alemania, en 1894, Busse y, en 1895, Buschke, de manera independiente describieron el primer caso en seres humanos con lesiones cutáneas y óseas; el primero observó la levadura y la llamó *Saccharomyces.* En 1896, Curtis, en Francia, comunicó un caso similar. En 1901, Vuillemin clasificó la levadura aislada en estos pacientes en el género *Cryptococcus* y llamó *C. neoformans* al hongo descubierto por Sanfelice.

En 1905, von Hansemann observó a un paciente que murió por meningitis y, en 1914, Verse reconoció la enfermedad *in vivo* en una mujer con leptomeningitis. En 1916, Stoddard y Cutler consideraron que la cápsula era una cavidad quística provocada por digestión y llamaron al hongo *Torula histolytica.* En 1950, Rhoda Benham, tras prolongados estudios, concluyó que sólo hay una especie patógena de *Cryptococcus* y, 15 años antes, diferenció la blastomicosis europea de la americana. En 1951, Emmons aisló *C. neoformans* del suelo y posteriormente de excretas de palomas y otras fuentes. En 1955, Baker y Haugen demostraron la presencia de la cápsula y, en 1970, Lodder y Kreger-van Rij establecieron la prioridad del término *C. neoformans.* En 1999, Franzot, Salkin y Casadevall propusieron considerar *C. neoformans* variedad *grubi* como una variante genotípica, apoyando la variedad fenotípica previamente propuesta.

En 1955, González Ochoa hizo mención del primer caso en México; en 1959, González Mendoza, Fuentes y Pérez Tamayo estudiaron una forma generalizada y, en 1961, Vérut, Novales y Lavalle, una modalidad cutaneomucosa.

Sinonimia

Enfermedad de Busse-Buschke, blastomicosis europea, torulopsis, enfermedad señal, despertar del gigante en enfermedades micóticas.

Definición

Micosis oportunista causada por una levadura capsulada: *Cryptococcus neoformans*, de origen exógeno; se adquiere por vía respiratoria y es pulmonar en 90%; puede afectar cualquier víscera, músculo, hueso, piel y mucosas, pero tiene afinidad particular por sistema nervioso central (SNC). La evolución es aguda, subaguda o crónica. La diseminación ocurre en pacientes debilitados o con inmunodeficiencia.

Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita. En Estados Unidos, se calculaban en el decenio anterior 200 a 400 casos de la forma cerebromeníngea y sólo en Nueva York, 15 000 infecciones subclínicas al año. Se presenta en 6 a 13 y hasta 50% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); se considera la cuarta infección importante en infectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En África, junto con la tuberculosis, es la infección oportunista más importante, pero muchos casos se han informado a través de los registros nacionales en Francia y Atlanta.

No tiene predilección por sexo o hay ligero predominio en el varón. Es más frecuente en personas de 30 a 60 años de edad e infrecuente en niños. Afecta más a individuos debilitados por enfermedad de Hodgkin, leucemia, diabetes, sarcoidosis, colagenopatías, así como a sujetos en tratamiento con antibióticos, glucocorticoides o inmunosupresores, o con trasplante de órganos y fundamentalmente en SIDA. La mortalidad es de 15 a 30%. Es más frecuente en personas expuestas a excremento de palomas o al aire acondicionado contaminado con éste, por lo que puede adquirirse en el lugar de trabajo. En pacientes con SIDA, se debe en 80% a *C. neoformans* variedad *neoformans* (D) o variedad *grubii* (A); en Estados Unidos y el Reino Unido sobre todo por el serotipo A (83% en comparación con 12.5%), pero en el resto de Europa es serotipo D; este último parece tener predilección por la piel y por pacientes de mayor edad; esta preferencia geográfica y dermotropismo parecen relacionados con la sensibilidad térmica, ya que el serotipo D es más susceptible al calor. En África, antes del SIDA, 90% de las infecciones era por la variedad *gattii*; ahora, con el SIDA, la causa es la variedad *neoformans*. Esto quizá se deba a que la enfermedad es urbana y los pacientes no están expuestos a la fuente del ambiente o porque esta variedad es más virulenta para VIH. Se observan también casos por *C. neoformans* variedad *gattii*, incluso en México.

Etiopatogenia

El agente causal es una levadura capsulada, no micelial, de 20 a 30 micras de diámetro, *C. neoformans*, cuyo estado perfecto o teleomorfo es el Basidiomycete, *Filobasidiella neoformans*, que tiene dos variedades: *neoformans* y *bacillispora* (Kwon-Chung, 1975 y 1976). Se han informado cinco serotipos y tres variedades biológicamente distintas: *C. neoformans* variedades *neoformans* (serotipos D y AD), *gattii* (serotipos B y C) y *grubi* (A). Casi todos los microorganismos aislados de nichos aviarios e infecciones humanas son tipo A o D, que se han informado en todo el mundo y su nicho ecológico se encuentra en el guano de palomas, pollos, canarios, loros y otras aves, o en madera en descomposición; la variedad *gattii* tiene distribución geográfica restringida, prevalece en regiones tropicales y subtropicales y se ha aislado particularmente en Australia y California; se relaciona con presencia de eucaliptos (*Eucaliptus camaldulensis*) y árboles gomíferos rojos (*E. tereticorms*, *E. gomphocephala*). La diseminación en el mundo puede vincularse con la exportación de los árboles.

Subclase	Blastomycete
Orden	Cryptococcales
Familia	Cryptococcaceae
Estado anamorfo	*Cryptococcus neoformans* ([Sanfelice] Vuillemin, 1901)
Orden	Ustilaginales
Estado teleomorfo	*Filobasidiella neoformans* (Kwon-Chung, 1975)

Hay 37 especies del género, pero casi nunca otras especies producen enfermedad en seres humanos, como *C. laurentii* y *C. albidus*. La cápsula está constituida por polisacáridos, como los glucuronoxilmananos (xilosa, manosa y ácido glucurónico) que determinan su virulencia por evasión de fagocitosis y cambios fenotípicos, así como la producción de melanina y crecimiento a 37°C. Los mutantes hipocapsulados o acapsulados son menos virulentos, así como los que tienen falta de actividad fenoloxidasa. La generación de melanina depende de la enzima fenoloxidasa que convierte compuestos fenólicos en melanina. Esta enzima puede utilizar otros sustratos fenólicos, como catecolaminas, dopamina y adrenalina; esta habilidad quizá proteja la levadura en SNC y explique su virulencia o neurotropismo. Ya se han donado los genes que codifican la producción de cápsula y las enzimas. Los mutantes que no crecen a 37°C son avirulentos, de hecho la variedad *gattii* es más sensible a altas temperaturas que la variedad *neoformans*.

El hongo se encuentra como saprófito en frutas o jugos, leche de varios animales, productos de madera, suelo, pasto, establos y, sobre todo, en el excremento de algunas aves, como las palomas (*Columba livia*); en estas últimas, pasa por el tubo digestivo pero no causa enfermedad, quizá por su temperatura corporal de 42°C. Después de la exposición, el hongo penetra por inhalación y en 90% se limita a pulmones; da infección subclínica que cura sola; pocas veces entra por ingestión y la inoculación cutánea es infrecuente y controvertida, se ha señalado como accidente de laboratorio.

La fisiopatología no se conoce bien; el hongo penetra por inhalación a través de los alveolos, y por eso se ha pensado que las formas infectantes son basidiosporas, pues éstas tienen un tamaño más pequeño, lo mismo que la cápsula. La respuesta inmunitaria es iniciada por los macrófagos y los linfocitos CD4+ y CD8+. La presencia de linfocitos CD4+ es crucial para el éxito de la defensa en inmunocompetentes, pero los linfocitos CD8+ pueden participar en la activación de citocinas con efecto anticriptococócico.

La diseminación hematógena ocurre en 10% de los afectados, principalmente en sujetos debilitados y en particular con SIDA por la falta de un sistema inmunitario celular eficaz. Puede afectar cualquier órgano, de preferencia cerebro y meninges; se cree que esta afinidad se debe a la baja respuesta fagocitaria y presencia de factores nutricionales en esos órganos o a la ausencia de factores inhibitorios séricos. En las últimas etapas de fungemia, puede haber criptococomas en pulmones y cerebro. Las lesiones en piel tal vez precedan hasta dos a ocho meses a las manifestaciones sistémicas.

Los criadores de palomas tienen infección demostrada por las concentraciones altas de anticuerpos, mas no enfermedad. Se ha descrito esta micosis en osos koala.

Clasificación

Pulmonar, meningocerebral, cutánea y mucocutánea, ósea y visceral.

Cuadro clínico

La afección pulmonar por lo general es asintomática; a veces hay tos con expectoración, hemoptisis y fiebre.

Se disemina hacia cualquier órgano, en especial sistema nervioso central (60% en SIDA), hígado, riñón, próstata, huesos o articulaciones y ojos. En SNC se manifiesta por cefalea frontotemporal y retroocular (75%), náusea y vómito (10%), confusión mental, psicosis, visión borrosa, fotofobia y nistagmo; después hay rigidez de nuca y signos positivos de Kernig y Brudzinski (50%).

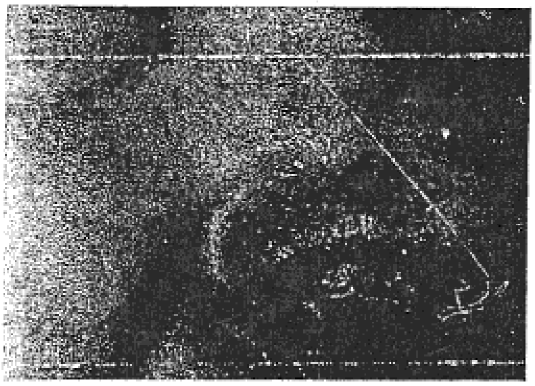


Fig. 21-1. Criptococosis, lesiones necróticas en cara.

Las lesiones cutáneas se presentan en 10 a 15%; son únicas o múltiples, en cualquier ubicación pero predominan en cara, cuello y tórax (fig. 21-1). La morfología es muy variada, hay pápulas, papulopústulas acneiformes, furunculoides o moluscoides, nódulos, placas verrugosas o zonas de celulitis o hipodermitis (paniculitis), incluso con vesículas, lesiones purpúricas o úlceras con bordes violáceos y dolorosos a la palpación, que pueden llegar a tejido celular y están cubiertas de costras o escaras; cicatrizan de manera espontánea o persisten con tendencia a fistulizar (fig. 21-2).

Por lo general, hay fiebre (65%) y poco ataque al estado general; la evolución es crónica, lenta, con remisiones parciales; en ocasiones, cura sola.

En SIDA, la meningoencefalitis se presenta en 60% y es de evolución muy rápida, en dos semanas la mortalidad es muy alta (15 a 30%). La afección pulmonar se presenta en 10% y la cutánea en 10 a 20%; incluso se ha dicho que la criptococosis cutánea es centinela de las manifestaciones meníngeas, diseminadas y sistémicas, sobre todo en pacientes con conteos de linfocitos CD4+ menores de 100. Puede haber infecciones concomitantes por *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium avium intracellulare*

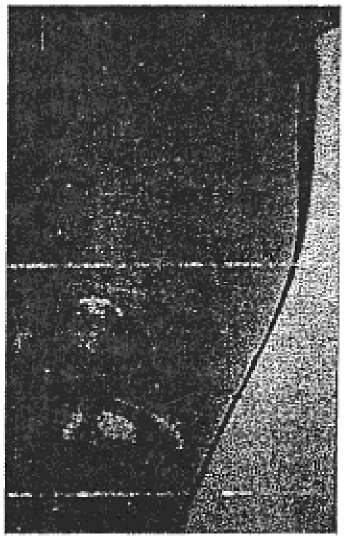


Fig. 21-2. Paniculitis por *Cryptococcus*.

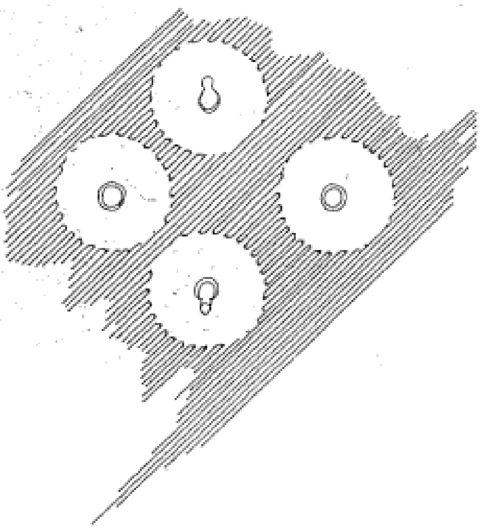


Fig. 21-3. *Cryptococcus neoformans*, representación esquemática del examen con cinta china. (Modificada de Segretain G, Mariat F, Drouhet E. Diagnostique de Laboratoire en Mycologie Médicale. Paris: Maloine, 1979.)

e *Histoplasma capsulatum*. La afección ocular puede ser consecutiva a otras localizaciones, y relacionarse con trasplante de córnea o queratoplastia.

Estudio micológico

Para el examen directo se obtiene exudado, esputo o tejido cerebral; si se trata de líquido cefalorraquídeo (LCR) u orina, deben centrifugarse; y se realiza con tinta china sola o diluida en agua (1:5) y el criptococo se demuestra fácilmente como levaduras de 4 a 8 micras de diámetro, rodeadas por una cápsula mucoide de 1 a 10 micras de espesor, y que no se colorea con la tinta y semeja un espacio claro; ocasionalmente hay seudofilamentos (figs. 21-3, 21-4; ver fig. 20-18, cap. 20).

También es útil el citodiagnóstico de Tzanck, y el examen directo con hidróxido de potasio que ayuda a destruir otros microorganismos, células y artefactos que pueden confundirse con la levadura.

Los cultivos deben llevarse a cabo en Sabouraud u otros medios de cultivo sin cicloheximida (Actidione) que inhibe su crecimiento; tienen desarrollo óptimo entre 32 a 37°C y se inhiben a 40°C. Para evitar contaminaciones se usan medios con antibióticos antibacterianos. En general, el hemocultivo es positivo así como el cultivo de orina y de secreción prostática obtenida por masaje.

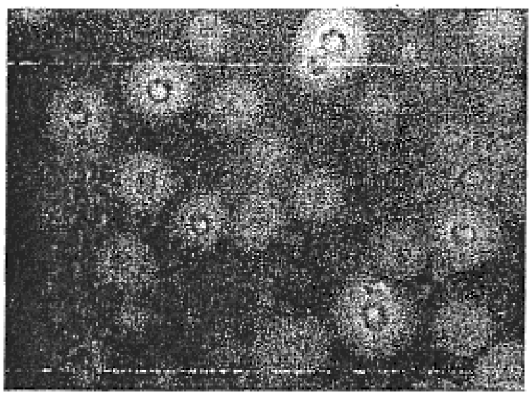


Fig. 21-4. *Cryptococcus* sp., examen con tinta china.

En primocultivos, las colonias se desarrollan en 48 horas, las cuales son blancas o amarillentas, lisas y brillantes; en cinco a ocho días toman apariencia mucosa, se escurren y recuerdan el aspecto de la leche condensada (fig. 21-5). Al examen microscópico de la colonia con tinta china, se observan levaduras con su cápsula. Si la cepa genera cápsulas pequeñas, se estimula su producción mediante siembra en agar chocolate e incubación a 37°C en atmósfera de CO_2. Ocasionalmente produce seudohifas.

Cryptococcus no fermenta los azúcares; esto se comprueba con facilidad al efectuar la prueba en glucosa; asimila dextrosa, galactosa, maltosa y sacarosa. En agar de "*corn meal*" pierde los micelios. Es positivo para ureasa, es decir, hidro-

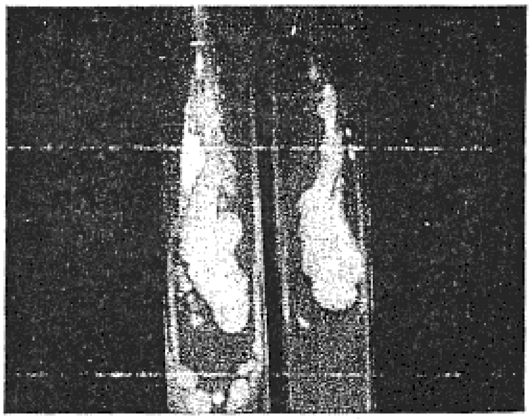


Fig. 21-5. Colonia de *Cryptococcus neoformans*.

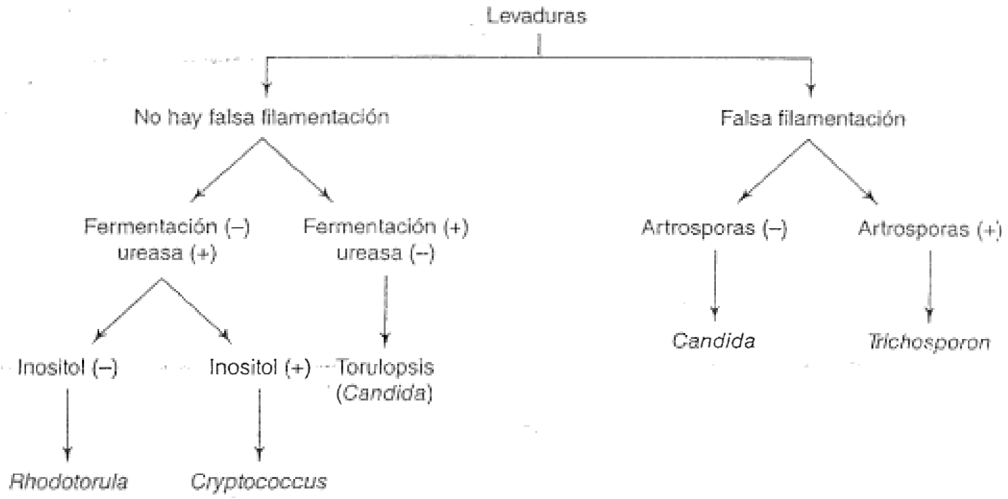


Fig. 21-6. Algoritmo para la posición del género *Cryptococcus* entre los otros géneros de levaduras patógenas. (Modificada de Segretain G. Cours Superieur de Mycologie Médicale. Institut Pasteur: Paris, 1980.)

liza la urea y aumenta el pH; para esta prueba se puede utilizar el medio urea-indol que se emplea para enterobacterias (a 37°C el rojo de fenol, de color amarillo, cambia a rojo violáceo en tres a seis horas por formación de carbonato de amonio) (fig. 21-6).

Cryptococcus neoformans es el único del género que utiliza la enzima fenoloxidasa; es posible efectuar esta prueba al hacer el cultivo en un medio con semillas pulverizadas de *Guizotia abyssinica* (medio de Staib o agar de semillas de níger o agar ácido cafeico), donde adopta un color ocre (fenoloxidasa +). También se puede sembrar en un medio preparado con semillas de girasol (*Helianthus annuus*) o en agar canavanina glicina azul de bromotimol sódico (CGB), y si la prueba es positiva, ocurre un cambio de color del medio del amarillo oro al azul cobalto.

Cryptococcus neoformans se diferencia de otras levaduras no patógenas del género *Cryptococcus* porque utiliza galactosa, pero no lactosa ni nitrato de potasio; crece a 37°C pero muere a 40 a 42°C y es patógeno experimental (fig. 21-7).

Para la enfermedad experimental, se prepara solución salina con 10^6 microorganismos por mililitro y se inoculan seis ratones blancos por vía intravenosa (0.2 ml), intraperitoneal (0.5 ml) o de preferencia intracerebral (0.02 a 0.04 ml). Causa enfermedad generalizada letal en 8 a 30 días. Se practican necropsias cada dos a cuatro semanas y se observa el parásito en el cerebro y las vísceras.

Para aislamiento del suelo o las excretas de aves, estos productos se recolectan en bolsas de polietileno, las cuales deben llevarse en pocas horas al laboratorio, donde se procede a colocar 5 g de tierra contaminada o excretas en 30 ml de solución salina al 0.85%, se agitan y homogenizan durante 15 min y se dejan reposar 30 min; del sobrenadante se toma una asada y se siembra en Sabouraud simple o adicionado con un antibiótico, y se incuban a 25 y 30°C durante tres a cinco días. Para aislamiento del ambiente aéreo, se dejan cajas de Petri con el mismo medio de cultivo expuestas al aire durante 10 minutos.

Datos histopatológicos

Hay reacción celular leve o granulomatosa; se encuentran linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células gigantes. Cuando la reacción es granulomatosa, hay pocas levaduras y, si es poco inflamatoria, son más abundantes (fig. 21-8). En cerebro, predominan las lesiones líticas con cavidades y, en pulmones, la fibrosis.

Con hematoxilina y eosina, las levaduras se observan rodeadas de un espacio claro que corresponde a la cápsula, se visualizan más fácilmente con PAS (ácido peryódico de Schiff), y tinciones de Giemsa, hierro coloidal, Gomori-Grocott y fundamentalmente con mucicarmín (fig. 21-8). Aquéllas se pueden confundir con los cuerpos amiloides de la médula espinal.

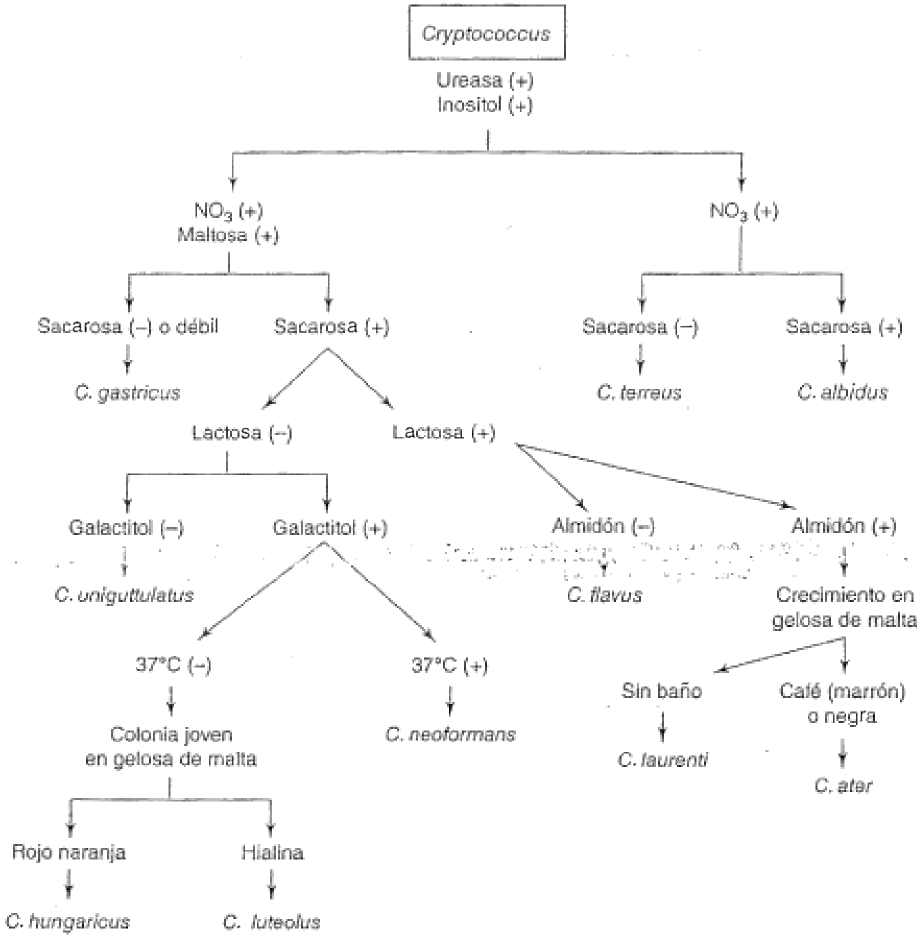

Cryptococcus
Ureasa (+)
Inositol (+)
NO3 (+)
Maltosa (+)
NO3 (+)
Sacarosa (–) o débil
Sacarosa (+)
Sacarosa (–)
Sacarosa (+)
C. gastricus
C. terreus
C. albidus
Lactosa (–)
Lactosa (+)
Galactitol (–)
Galactitol (+)
Almidón (–)
Almidón (+)
C. uniguttulatus
C. flavus
Crecimiento en gelosa de malta
37°C (–)
37°C (+)
Sin baño
Café (marrón) o negra
Colonia joven en gelosa de malta
C. neoformans
C. laurenti
C. ater
Rojo naranja
Hialina
C. hungaricus
C. luteolus

Fig. 21-7. Algoritmo para la clasificación de las principales especies de *Cryptococcus.* (Tomada de Segretain G. Cours Superieur de Mycologie Médicale. Institut Pasteur: Paris, 1980.)

Datos de laboratorio

En suero y LCR, se realizan pruebas para buscar antígenos (aglutinación de partículas de látex) o anticuerpos (anticuerpos fluorescentes indirectos), positivos en 77 a 99%; fijación de complemento y prueba inmunoabsorbente enzimática (ELISA). Una prueba positiva es altamente indicativa de enfermedad diseminada y los títulos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El aumento de anticuerpos con disminución de antígenos indica buen pronóstico.

En el LCR, las alteraciones son leves; hay incremento de la presión, leucocitosis predominantemente linfocitaria, aumento de proteínas y, en 50%, hipoglucorraquia. La tinta china es positiva en 50%, y la aglutinación de látex, en 90 por ciento.

En SIDA, la meningoencefalitis se acompaña casi siempre de conteos linfocitarios CD4+ menores de 100, y su detección en LCR se logra en 75%; se encuentra disminución de leucocitos y aumento de la presión con ligeras anormalidades de proteínas y glucosa. La valoración de antígenos en suero y LCR es sensible y específica, pero da positivos falsos con *Trichosporon.*

Las radiografías de tórax muestran condensación de bases pulmonares, infiltrados alveolares o intersticiales, o miliares, lesiones en moneda, o cavidades, así como derrame pleural; en huesos, se observan lesiones líticas sin periostitis. La tomografía de cabeza quizá sea anormal, con lesiones parenquimatosas e hidrocefalia; tal vez se observen masas de aspecto tumoral, abscesos o lesiones quísticas.

En todo paciente con criptococosis, deben practicarse pruebas de anticuerpos para VIH.

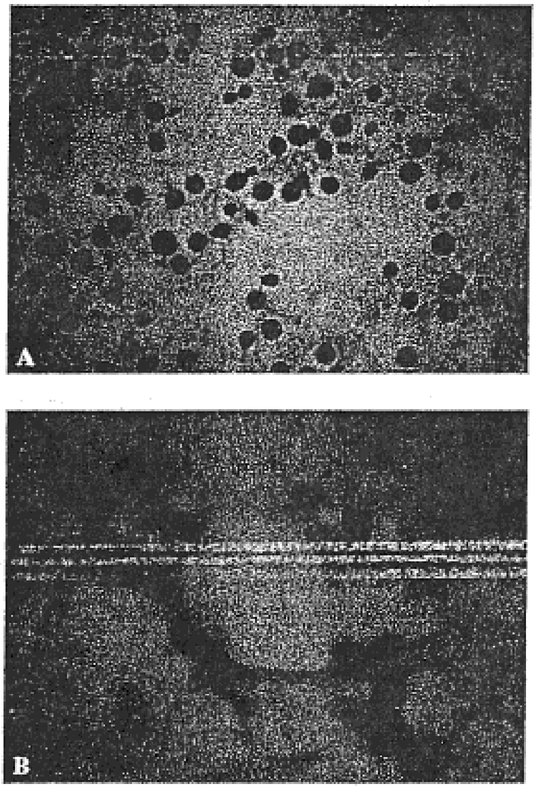


Fig. 21-8. *Cryptococcus neoformans*, examen histopatológico. *A*, levaduras (Gomori-Grocott 40×); *B*, levaduras abundantes en síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Mucicarmín 40×).

Cryptococcus ha sido dividido en seis genotipos de acuerdo a diferentes combinaciones de sus cuatro bandas mayores. En la detección del polimorfismo, han sido útiles: electroforesis enzimática de multilocus, cariotipo electroforético, "*fingerprinting*", reacción en cadena de polimerasa (PCR), y el análisis de polimorfismo del ácido desoxirribonucleico (DNA) amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD, por sus siglas en inglés de *random amplified polymorphic DNA*).

Diagnóstico diferencial

Las formas pulmonares, con histoplasmosis (fig. 17-3, cap. 17), coccidioidomicosis (fig. 16-5, cap. 16) y neoplasias; las cutáneas, con acné, foliculitis, molusco contagioso, actinomicosis (fig. 24-1, cap. 24), micobacteriosis, ectima, hipodermitis, vasculitis, pioderma gangrenoso. También con meningitis tuberculosa, carcinomatosis meníngea o enfermedades virales; en huesos, con coccidioidomicosis (fig. 16-9, cap. 16).

El estudio micológico debe diferenciarse de *Candida* (figs. 20-15 y 20-22, cap. 20), *Malassezia* (figs. 7-7 y 7-8, cap. 7), *Histoplasma* (fig. 17-6, cap. 17) y *Blastomyces dermatitidis* (fig. 19-7, cap. 19).

Tratamiento

Anfotericina B, 20 mg/día durante 10 semanas o dosis pequeñas y progresivas cada dos a tres días, con dosis total de 1 a 2 g; es necesario hospitalizar al paciente durante la utilización de estos fármacos (cap. 35).

Por vía oral, 5-fluorocitosina (5-FC), a razón de 150 mg/kg/día en cuatro dosis; se observa resistencia rápida a este medicamento; en SIDA, se recomienda combinado con anfotericina B por dos semanas, seguido de fluconazol a dosis de 400 mg/día por un mínimo de 10 semanas.

En sujetos con meningitis, se recomienda utilizar ambos fármacos a la vez en el transcurso de nueve semanas, de preferencia a diario; algunos combinan la 5-FC por lo menos dos semanas. La anfotericina de 0.4 a 0.7 mg/kg/día durante siete días y luego tres veces por semana. Si no hay respuesta, se justifica el uso de anfotericina B por vía intratecal, sin pasar de 1 mg; se diluye en 5 ml de LCR antes de proporcionar y se aplica cada dos a tres días. Alternativas menos tóxicas comprenden la anfotericina B liposomal o de complejos lipídicos. Dada la presión alta del LCR, en la primera semana de tratamiento se pueden presentar derivaciones ventriculares.

Otra opción es el miconazol por venoclisis, a razón de 10 mg/kg de peso corporal aplicados en dosis divididas cada ocho horas. Los efectos tóxicos más importantes son flebitis, toxicidad hematológica, hepatitis e incluso paro cardiorespiratorio.

Por vía oral se utiliza ketoconazol, 200 a 400 mg/día. El itraconazol, 200 a 400 mg/día por periodos de 6 a 12 meses (solo o en combinación con 5-fluorocitosina), se recomienda como tratamiento de sostén a largo plazo; genera más tasas de recurrencias. El compuesto más indicado es el fluconazol por su penetración a cerebro; se proporcionan 150 a 450 mg/día por vía oral, se recomienda iniciar con 400 mg/día durante dos a tres semanas y continuar con 200 mg/día durante tres a seis meses; hay presentación para uso intravenoso. En pacientes inmunocompetentes, los derivados azólicos se utilizan dos a seis meses; en SIDA, de por vida.

Pronóstico

Las presentaciones primaria, pulmonar y cutánea pueden curar solas; hay formas cutáneas y óseas crónicas y lentamente progresivas; la evolución de la enfermedad pulmonar es muy variable. Los casos meníngeos y en SIDA son letales, con mortalidad de 75 a 100%. La afección prostática es importante, pues puede ser un reservorio durante el tratamiento. En pulmón, es posible observar colonización asintomática.

Prevención

Los excrementos de paloma supuestamente contaminados se mezclan con tierra o se exponen a la luz. La criptococosis es más frecuente en SIDA, en sujetos de raza negra, varones, o ante el uso de drogas intravenosas. El riesgo en pacientes con VIH es mayor con conteos de linfocitos CD4+ menores de 100/µl. Los triazoles son preventivos en adultos y adolescentes con conteos de linfocitos CD4+ menores de 50/µl, sin embargo, aquél es incierto si se afecta la supervivencia, el costo-eficacia o el efecto de la sensibilidad de otros hongos a los antifúngicos; el fluconazol es el medicamento recomendado en inmunodeficientes. Están en estudio las vacunas y los anticuerpos monoclonales; se ha creado una vacuna conjugada con toxoide tetánico y glucuronoxilomanano en modelos animales.

Bibliografía

Alspaugh JA, Perfect JR, Heitman J. Signal transduction pathways regulating differentiation and pathogenicity of *Cryptococcus neoformans*. Fungal Genet Biol, 1998;25(1):1-14.

Brummer E. Human defenses against *Cryptococcus neoformans*: an update. Mycopathologia, 1998;143(3):121-125.

Castañón-Olivares LR, Carrada-Bravo T. Criptococcosis cutánea y SIDA. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Med Int Mex, 2004;20(5):392-395.

Cogliati M, Allaria M, Tortorano M, Viviani MA. Genotyping *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* with specific primers designed from PCR-fingerprinting bands sequenced using a modified PCR-based strategy. Med Mycol, 2000;38:97-103.

Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *gattii* and *Trichosporon* species. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:461-484.

Curo M, Salinas M, Casquero J. Cryptococcus neoformans en excretas de palomas, suelo y aire de los palomares del perímetro urbano de Ica, 2002. Rev Perú Med Exp Sal Pub, 2005;22(4):262-266.

Flores-Colín I, Pérez-Rosales A, Novelo-Retana V, Bonifaz A. Criptococosis diseminada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Neumol Cir Tór, 2003;62(2):96-101.

Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: Separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates. J Clin Microbiol, 1999;3783:838-840.

Guerrero A, Jain N, Goldman DL et al. Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans*. Microbiology, 2006;152: 3-9.

Hamann ID, Gillespie RJ, Ferguson JK. Primary cryptococcal cellulitis caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in an immunocompetent host. Australas J Dermatol, 1997;38(1):29-32.

Hideo-Aoki F, Imai T, Tanaka R et al. New PCR primer pairs specific for *Cryptococcus neoformans* serotype A or B prepared on the basis of random amplified polymorphic DNA fingerprint pattern analysis. J Clin Microbiol, 1999;37(2):315-320.

Kappe R, Levitz S, Harrison TS et al. Recent advances in cryptococcosis, candidiasis and coccidioidomycosis complicating HIV infection. Med Mycol, 1998;36(Suppl 1):207-215.

Larsen RA, Leal M, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis: A prospective randomized trial in patients with AIDS. Ann Intern Med, 1990;113:183-187.

López-Martínez R, Barriga-Angulo G. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in an AIDS patient: First observation in Mexico. J Med Vet Mycol, 1997;35:57-59.

Martínez LR, García-Rivera J, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype D) strains are more susceptible to heat than *C. neoformans* var. *grubii* (Serotype A) strains. J Clin Microbiol, 2001;39(9):3365-3367.

Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev, 1995;8(4):515-548.

Pinner RW, Hajjeh RA, Powderly WG. Prospects for preventing cryptococcosis in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 1995;21(Suppl 1):S103-S107.

Steenbergen JN, Casadevall A. Prevalence of *Cryptococcus neoformams* var. *neoformas* (Serotype D) and *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (Serotype A) isolates in New York City. J Microbiol, 2000;38(5):1974-1976.

Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. Mayo Clin Proc, 1999;74(1):78-100.

22

Zigomicosis

En 1855, Kurchenmeister comunicó el primer caso en un paciente con cáncer pulmonar. Llamó al microorganismo *Mucor* y dibujó en su descripción las hifas cenocíticas y los esporangios.

En 1884, Lichteim aisló los mucorales del pan. Estudió la enfermedad experimental en conejos y acuñó los términos de *Mucor corymbifera* y *Mucor rhizopodoformis*. En 1885, Paltauf creó el término "mucormicosis", describió el primer caso rinocerebral diseminado y letal; sin obtener el cultivo, denominó al hongo *Mucor corymbifera* (hoy *Absidia corymbifera*). En 1886, Lindt describió *Mucor pusillus* y *Mucor racemosus* en seres humanos y en animales. En 1895, Herla aisló una especie de *Mucor* en una caverna pulmonar de una mujer que murió por cáncer hepático. En 1922 y 1929, Christiansen describió la primera infección en animales. En 1943, Gregory, Golden y colaboradores, en un trabajo considerado clásico, comunicaron tres casos rinocerebrales en el Hospital Johns Hopkins, de Baltimore.

En 1956, Emmons creó el término ficomicosis para las enfermedades por hongos tradicionalmente colocados en la clase Phycomycetes, e incluía infecciones por Mucorales y Entomophthorales. Este término se sigue utilizando, pero ha sido muy criticado por los taxonomistas porque esta clase ya no es aceptada y los hongos previamente clasificados en ella se transfirieron a dos subdivisiones: Zygomycotina y Mastigomycotina.

En 1957, Baker volvió a utilizar el término "mucormicosis" y reunió una decena de casos en 75 años. En 1962, Roberts informó la modalidad cutánea. En 1968, Betty M. Clark propuso seguir usando el término mucormicosis para las infecciones por Mucorales, y creó el de entomoftoromicosis. En 1976, Ajello, Dean e Irwin aislaron *Saksenaea vasiformis* a partir de un paciente que recibió glucocorticoides después de un accidente automovilístico.

Sinonimia

Ficomicosis.

Definición

Enfermedades de seres humanos y animales ocasionadas por hongos oportunistas, omnipresentes en la naturaleza, de la clase Zygomycetes (Phycomycetes), que comprenden dos grupos del orden Mucorales y Entomophthorales, los cuales dan lugar a mucormicosis y entomoftoromicosis, respectivamente.

Taxonomía de agentes de zigomicosis:

Reino	Fungae
División	Eumycota
Subdivisión (*Phylum*)	Zygomycotina
Clase	Zygomycetes
Orden	Mucorales, Entomophthorales

MUCORMICOSIS

Sinonimia

Hifomicosis *destruens*, saprolegniasis.

Definición

Se origina por hongos oportunistas del orden Mucorales, principalmente *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor*. Es cosmopolita e infrecuente. Puede tener presentaciones rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea o diseminada. Causa trombosis vascular y es de evolución aguda, generalmente letal.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita y poco frecuente, los agentes causales no se conocen exactamente porque el cultivo sólo se realizó en 50% de los pacientes que se han informado. En Estados Unidos, se calculan 40 casos por año y se consideran las micosis más frecuentes en inmunodeficientes.

Hay pocas series en niños y predomina en prematuros de bajo peso al nacer; la mortalidad en este grupo es de 72%. Se encuentra en 8% de necropsias de sujetos con leucemia y en 2% de personas que recibieron trasplante de médula ósea. A partir del año 2002, se ha notado un incremento en unidades de trasplantes de médula ósea debido al uso de voriconazol como profiláctico. La tasa de mortalidad es de 50%.

En México, los casos son esporádicos y se diagnostican en hospitales de tercer nivel. De la mucormicosis cutánea primaria, sólo se han informado 72 casos en el mundo. Afecta a ambos sexos; predomina en adultos jóvenes, es infrecuente en niños, se ha visto en prematuros bajo vendajes oclusivos. No muestra vínculo con la ocupación ni transmisión de una persona a otra.

Los factores predisponentes incluyen diabetes mellitus, leucemias, quemaduras extensas, trasplantes, utilización de glucocorticoides en grandes dosis y, a largo plazo, traumatismos, cirrosis hepática, insuficiencia renal, talasemia y presencia de vendajes, esparadrapos, abatelenguas e hisopos contaminados, así como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los factores predisponentes incluyen conteo bajo de linfocitos CD4+, neutropenia y uso de drogas intravenosas.

Los microorganismos se aíslan en todo el mundo sin importar datos geográficos o climatológicos. En México, el más frecuente es *R. orizae/arrhizus*. No se conoce bien la epidemiología de los hongos que actúan como patógenos porque en un porcentaje alto de los pacientes no se realizan cultivos.

En ganado vacuno ocasionan abortos y mastitis y, en puercos, enfermedad gástrica.

Etiopatogenia

Es ocasionada por Zygomycetes, grupo de hongos aerobios y filamentosos, relativamente primitivos, omnipresentes y saprófitos de suelos húmedos con alto contenido de nitrógeno, y alimentos como el pan y vegetales en descomposición. Los que actúan como patógenos son termotolerantes; pueden formar parte de la flora gastrointestinal y genitourinaria, en cuyo caso modifican su estructura y producen blastosporas y clamidioconidios. Estas formas se generan en condiciones ambientales especiales y se estimulan en el laboratorio en una atmósfera de dióxido de carbono. La clasificación e identificación se basa en su estado anamorfo (cuadro 22-1).

Se han descrito 867 especies de Zygomycetes; tan sólo de Mucorales existen 14 familias. En 90%, el padecimiento depende de: *R. oryzae/arrhizus* (60%), *R. rhizopodoformis* (10 a 15%), *A. corymbifera* y *R. pusillus*; el 10% restante se origina de las otras especies. Es infrecuente *C. bertholletiae* y *Apophysomyces elegans*; *R. miehei* se considera similar a *R. pusillus* (cuadros 22-2 y 22-3 y figs. 22-1 y 22-2).

Los hongos son prácticamente avirulentos y se considera que hay resistencia natural a la infección, quizá determinada por un factor sérico fungistático. Aquéllos actúan como oportunistas en sujetos con anormalidades fisiológicas y disminución de la fagocitosis, pero que conservan algún grado de inmunocompetencia. *Rhizopus oryzae/arrhizus* tiene predilección por diabéticos cetoacidósicos, pues presenta crecimiento óptimo a 39°C en pH ácido, en medio con alto contenido de glucosa y tiene un activo sistema enzimático cetorreductasa.

Cuando las esporas penetran por los pulmones, se adquieren por inhalación en un ambiente cerrado o pueden aspirarse a partir de una localización rinocerebral; penetran al tubo digestivo por ingestión, y a mucosas por traumatismos. Posteriormente se desarrollan en tejidos profundos, invaden vasos, perforan sus paredes y causan trombosis con necrosis consecutiva; dada la afección vascular grave, es fácil la diseminación hematógena a otra ubicación.

Las hifas que se observan en los tejidos son muy gruesas para ser fagocitadas, y al parecer los neutrófilos tienen un papel importante en destruir las hifas. No se conoce bien la intervención de sustancias tóxicas y enzimas en la virulencia, sin embargo, la patogenicidad se relaciona seguramente con la susceptibilidad del huésped, mejor que con el potencial patogénico del hongo.

Cuadro 22-1. Clasificación de Mucorales

FAMILIA	
Mucoraceae	*Rhizopus* (Ehrenberg y Gorda, 1838)
	R. oryzae/arrhizus (Fischer, 1892)
	R. rhizopodoformis ([Cohn y Lichtheim] Zopf, 1890)
	R. stolonifer ([Ehrenberg y Fries] Vuillemin, 1902)
	Mucor (Micheli y Saint Amans, 1821)
	M. circinelloides (van Tiegham, 1875)
	Rhizomucor ([Lucet y Costantin] Wehmer y Vuillemin, 1931)
	R. pusillus ([Lindt] Schipper, 1978) *Absidia* (Van Tieghem, 1876)
	A. corymbifera ([Cohn] Saccardo y Troter, 1912)
Mortierellaceae	*Apophysomyces elegans* (Misra, Srivastava y Latas, 1979)
	Mortierella (Coemans, 1863)
	M. wolfii (Mehrotra y Baijal, 1963)
Cunninghamellaceae	*Cunninghamella bertholletiae* (Lender, 1908)
Saksenaeaceae	*Saksenaea vasiformis* (Saksena, 1953)
Thamnidiaceae	*Cokeromyces recurvatus**
Syncephalastraceae	*Syncephalastrum*

*Hongo dimorfo con crecimiento de levadura a 37°C, esporangiola con pocas esporas, sostenida en largos y curvados pedículos que nacen de la vesícula fértil.

Especies de *Rhizopus*

Este género se asocia a sustratos, como suelo, plantas y frutas; la mayoría crece en cultivo aun a altas temperaturas; se usa en la fermentación de alimentos y es patógeno para animales y seres humanos. Da colonias de crecimiento rápido que cubren la superficie del agar con una colonia algodonosa, al principio blanca y luego grisácea o amarillenta. Se caracteriza por la presencia de estolones y rizoides muy pigmentados, esporangióforos aislados o en grupos que nacen directamente de los nudos y están en la parte opuesta a los rizoides (figs. 22-1 y 22-2). El esporangio generalmente es globoso con apófisis y columela muy marcados, después de la rotura, la apófisis y la columela se colapsan en forma de sombrilla o sombrero chino; las esporangiosporas son globosas u ovoides, hialinas o marrón. Se han reconocido tres grupos: *R. stolonifer*, *R. microsporus* y *R. oryzae/arrhizus*.

Rhizopus oryzae (*R. arrhizus*, Went y Prinsen) tiene distribución mundial, con mayor prevalencia en lugares tropicales y subtropicales. Es el agente más frecuente de zigomicosis, causante de 60% de los cultivos positivos y de cerca de

Cuadro 22-2. Formas clínicas y agentes causales de mucormicosis

Rinocerebral
  R. oryzae,* *A. corymbifera*, *C. bertholletiae*, *S. vasiformis*, *A. elegans*, *M. ramosissimus*
Pulmonar
  R. oryzae,* *A. corymbifera*, *C. bertholletiae*, *R. pusillus*
Gastrointestinal
  A. corymbifera,* *R. osyzae*, *M. microsporus* var. *rhizopodiformis*
Cutánea
  R. pusillus,* *R. microsporus* var. *rhizopoehformis*, *R. oryzae*, *A. corymbifera*, *C. bertholletiae*, *A. elegans*, *S. vasiformis*
Diseminada
  R. oryzae, *R. pusillus*, *A. corymbifera*, *C. bertholletiae*, *S. vasiformis*, *A. elegans*

*El más frecuente.

Cuadro 22-3. Clasificación de mucormicosis

Forma clínica		*Agente causal*	*Factores predisponentes*
Rinocerebral (craneofacial)	42 a 90%	*R. oryzae/arrhizus*	Diabetes más acidosis (70%)
Pulmonar (torácica)	18%	*A. corymbifera*	Hemopatías más citostáticos
Gastrointestinal (abdominal)	20%	*A. corymbifera*	Kwashiorkor, enfermedades intestinales
Diseminada (hematógena)	14%	*R. rhizopodoformis*	Inmunodeficiencia, quemados
Cutánea y subcutánea	3%	*R. pusillus*	Inmunodeficiencia, quemados, diabetes

90% de las modalidades rinocerebrales; ocasionalmente origina lesiones cerebrales en individuos con leucemia y adictos a drogas.

Especies de *Mucor*

Da colonias algodonosas de color blanco amarillento y crecimiento rápido, las cuales se tornan oscuras con el desarrollo de los esporangios. Los esporangióforos son rectos, simples o ramificados. Este género y *Rhizomucor* tienen esporangios grandes (60 a 300 micras), globosos o esféricos y sin apófisis, y con columela bien desarrollada; al romperse el esporangio, queda un collarete conspicuo; las esporangiosporas son hialinas o color marrón, globosas o elipsoidales

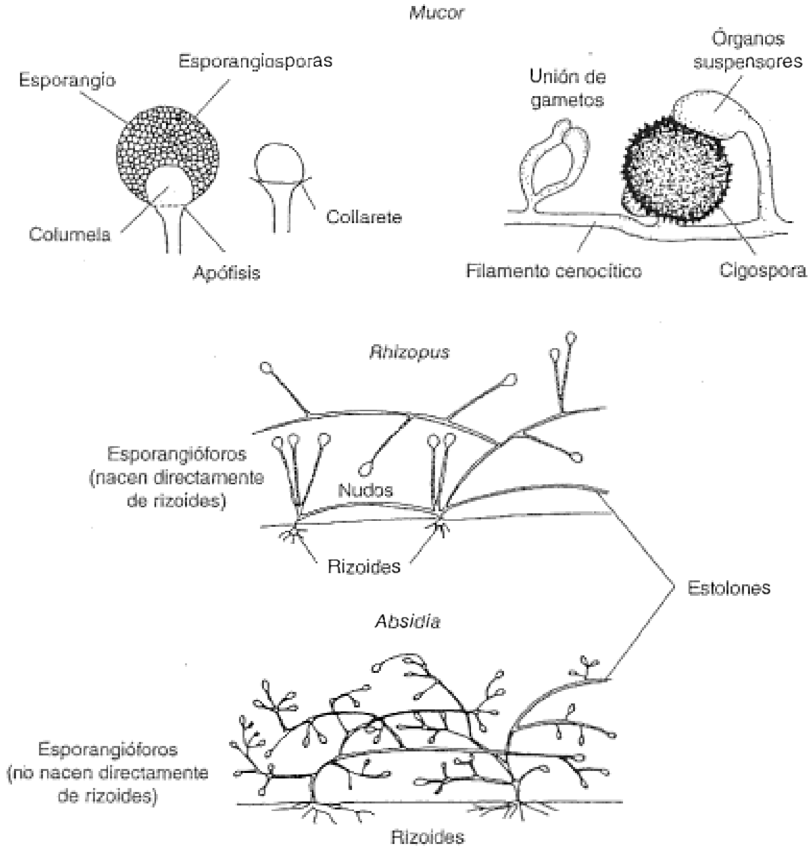

Mucor
Esporangio
Esporangiosporas
Columela
Apófisis
Collarete
Unión de gametos
Órganos suspensores
Filamento cenocítico
Cigospora
Rhizopus
Esporangióforos (nacen directamente de rizoides)
Nudos
Rizoides
Estolones
Absidia
Esporangióforos (no nacen directamente de rizoides)
Rizoides

Fig. 22-1. Características microscópicas de Mucorales. (Modificada de Court Superieur de Mycologie Médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

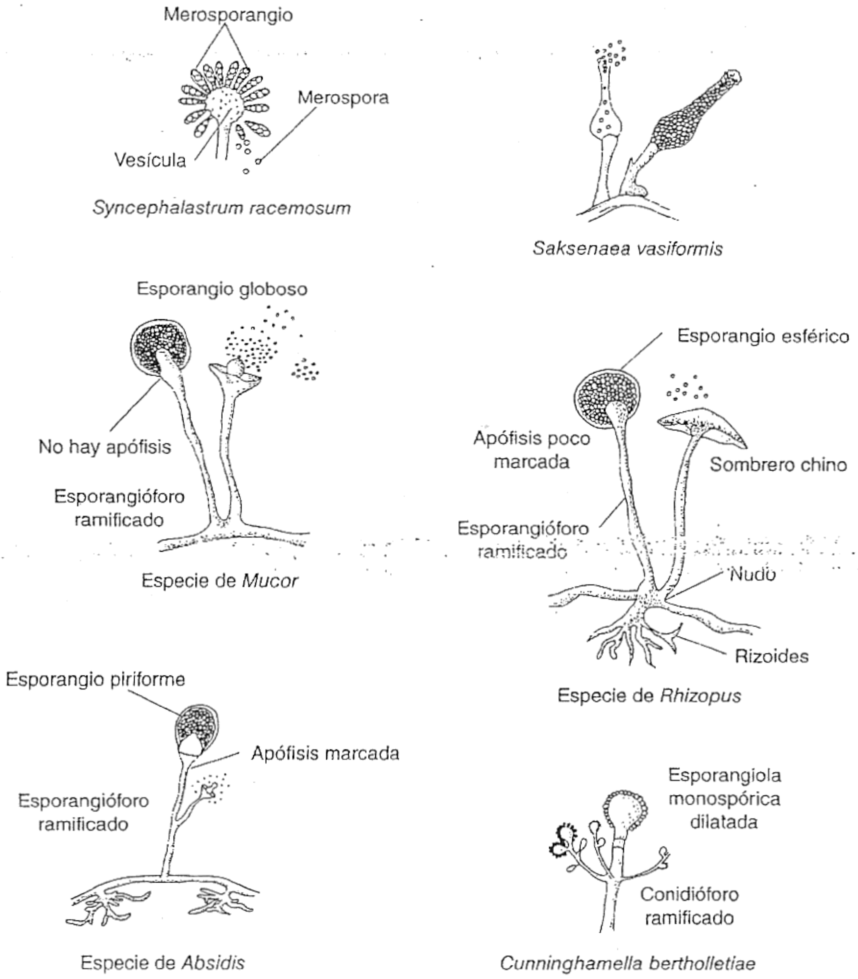

Merosporangio
Merospora
Vesícula
Syncephalastrum racemosum
Saksenaea vasiformis
Esporangio globoso
No hay apófisis
Esporangióforo ramificado
Especie de Mucor
Esporangio esférico
Apófisis poco marcada
Sombrero chino
Esporangióforo ramificado
Nudo
Rizoides
Especie de Rhizopus
Esporangio piriforme
Apófisis marcada
Esporangióforo ramificado
Especie de Absidis
Esporangiola monospórica dilatada
Conidióforo ramificado
Cunninghamella bertholletiae

Fig. 22-2. Características específicas de Mucorales. (Modificada de Cours Superieur de Mycologie Médicale. Paris: Institut Pasteur, 1980.)

de paredes lisas o finamente ornamentadas (figs. 22-1 y 22-2). Se diferencia de *Absidia*, *Rhizopus* y *Rhizomucor* por la ausencia de estolones y rizoides. Las claves para su identificación son crecimiento a 40°C, esporangióforos mayores de 1 mm de altura, rizoides con ramificaciones secundarias y esporangios con 100 a 240 micras de diámetro.

Especies de *Absidia*

Tiene 21 especies, pero sólo *A. corymbifera* (*A. racemosa*, Cohn, Saccardo y Trotter) es la única especie patógena para animales y seres humanos. Es de distribución universal e infrecuente. Se caracteriza por colonias algodonosas, blanco-grisáceas, de crecimiento rápido entre 35 y 52°C; presenta estolones arqueados con esporangióforos más o menos verticilados, hialinos o pigmentados, que nacen en las zonas internodales, y rizoides escasos y difíciles de visualizar que se forman en el punto de contacto con el sustrato en el nudo (figs. 22-1 y 22-2); estas características los separan de *Rhizopus*. Los esporangios son relativamente pequeños (10 a 40 micras), globosos o piriformes y se sostienen por una apófisis característicamente en forma de embudo y columela cónica. Esto lo distingue de *Mucor* y *Rhizomucor*. Puede haber cigosporas rojo marrón. Casi nunca causa enfermedad en seres humanos, pero puede ocasionar meningitis, lesiones cutáneas o renales en inmunodeficientes.

Apophysomyces elegans

(Misra, Srivastava y Latas, 1979)

Este hongo se ha asociado a quemaduras, lesiones de la pared abdominal y osteomielitis, no con diabéticos. El factor predisponente más importante es la implantación traumática cutánea; se han descrito 13 casos. La colonia es de color blanco cremoso, crece rápidamente a 42°C. Tiene esporangióforos no ramificados, rectos o curvados, con apófisis en embudo, columela hemisférica con un engrosamiento pigmentado subapical que constriñe el lumen del esporangióforo debajo de la apófisis; los rizoides son hialinos y las esporangiosporas, piriformes, al principio hialinas y luego pigmentadas.

Especies de *Rhizomucor*

(De Hoog y Guarro, 1995)

Fue originalmente descrito como *Mucor*, del que se distingue por la presencia de estolones y rizoides poco desarrollados en la base de los esporangióforos y por la termotolerancia de sus tres especies: *R. miehei*, *R. pusillus* y *R. tauricus*. Las tres son potencialmente patógenas para animales y seres humanos.

Rhizopus pusillus tiene distribución mundial, el micelio es gris a gris marrón, los esporangióforos son simpodiales, pigmentados y ramificados, con un tabique debajo del esporangio globoso; la columela es oval o en pera; las esporangiosporas, hialinas y globosas. Puede haber cigosporas y asimila sacarosa.

Cunninghamella bertholletiae

(Domsch, Gams y Anderson, 1980 [Stadel])

Tiene siete especies, pero sólo una causa enfermedad en seres humanos y animales. Se vincula con implantación traumática e inmunosupresión. Se aísla en zonas de clima mediterráneo o subtropical. El género se caracteriza por colonias de crecimiento rápido, de color blanco o gris, con esporangióforos rectos y ramificados, que terminan en vesículas piriformes o globosas donde se desarrollan las esporangiolas globosas u ovoides, finamente equinuladas o de paredes lisas (fig. 22-2). Puede haber cigosporas y clamidoconidios.

Mortierella wolfii

(Mehrotra y Baijal, 1963)

Este género tiene alrededor de 90 especies, pertenece a la familia Mortierellaceae. Se caracteriza por colonias de crecimiento rápido, de color gris amarillento, que dan el aspecto de olas o lóbulos; produce esporangios pequeños sin columela, con esporangióforos simples o ramificados y se observa un collarete cuando se rompen; las esporangiosporas son globosas o elipsoidales. Puede haber clamidoconidios. Sólo *M. wolfii* es patógena para animales y ocasiona aborto micótico bovino, neumonía y micosis sistémica.

Saksenaea vasiformis

(Saksena, 1953)

Esta especie tiene distribución mundial. Se ha asociado a lesiones postraumáticas cutáneas y subcutáneas, celulitis necrosante e infección rinocerebral; se han descrito 16 casos. El género está caracterizado por colonias de crecimiento rápido, de color blanco con pigmento en el reverso, esporangios en forma de botella con columela y rizoides simples y pigmentados, columela prominente en forma de domo y esporangiosporas pequeñas y oblongas (fig. 22-2). La identificación es difícil, pues con frecuencia no esporula en el primoaislamiento; se debe subcultivar en agar-patata, *corn meal* o Czapek.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación, pero se cree que es breve. En general, es una enfermedad aguda y letal, casi nunca se diagnostica en vida. Las manifestaciones clínicas dependen de la vía de entrada del hongo y de la enfermedad predisponente, pero desde el punto de vista morfológico casi siempre se observan datos de isquemia y necrosis. Se distinguen las siguientes presentaciones clínicas: rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea y diseminada.

La modalidad rinocerebral se inicia en paladar, faringe o senos paranasales y se extiende por contigüidad o por grandes vasos y nervios. Afecta nariz, ojo, cerebro y meninges. En alas nasales y tabique así como en mejillas, al principio se observan pequeñas zonas de necrosis de color rojizo o negro, que luego aumentan de tamaño (fig. 22-3).

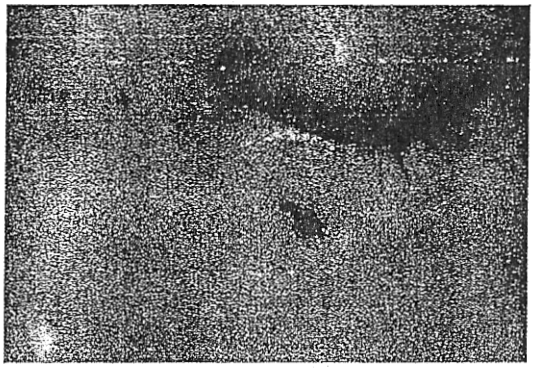


Fig. 22-3. Mucormicosis, lesiones iniciales.

Puede haber sinusitis con secreción nasal sanguinolenta y celulitis periorbitaria. Posteriormente quedan fístulas o úlceras que abarcan piel, tejido celular y partes blandas, incluso con perforación del tabique y del velo del paladar (fig. 22-4); también llega a afectar el V y el VII pares craneales. En ojos se presenta oftalmoplejía, proptosis, dolor en la órbita, limitación de los movimientos oculares, fijación de la pupila y alteraciones visuales. En el examen de fondo de ojo, se observa dilatación de la vena retiniana, trombosis arterial e hifas en el humor vítreo.

Si afecta al sistema nervioso central (SNC) se presenta obnubilación, letargo, delirio, coma y muerte en tres a 10 días. La forma pulmonar es infrecuente, sólo se han descrito 88 casos; puede dar manifestaciones de bronquitis, bronconeumonía, embolia o cavitación pulmonar, con frote y dolor pleural, así como esputo hemoptoico.

En la presentación gastrointestinal o abdominal, puede haber ulceración y trombosis de la mucosa gástrica, esofágica o intestinal; incluso puede afectar peritoneo y otras vísceras. Se manifiesta por dolor abdominal, diarrea, hematemesis y melena. La forma renal es excepcional, se sospecha con dolor en flanco, fiebre y orina estéril que no responde a tratamiento con antibióticos.

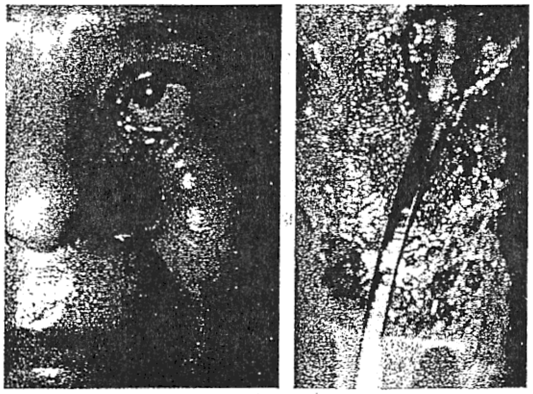


Fig. 22-4. Mucormicosis, secuelas destructivas centrofaciales y mucormicosis cutánea primaria.

La modalidad cutánea es la presentación más infrecuente de esta micosis; ocurre en prótesis mamarias, quemaduras cutáneas, sitios de inyecciones y de catéteres, heridas por accidentes automovilísticos, y bajo vendajes o adhesivos contaminados (fig. 22-2). En 70% se encuentra el antecedente de una herida cutánea y se asocia a inmunodeficiencia (67%), en especial diabetes, hemopatías y SIDA. Afecta piel y tejido celular y se manifiesta por pústulas, ulceraciones, nódulos o lesiones necróticas (65%). Se distingue una modalidad superficial y una gangrenosa e incluso una nodular.

En todas las presentaciones clínicas, la evolución crónica es excepcional.

Algunos autores han señalado como datos clínicos sobresalientes: disminución de sensibilidad en paladar, obstrucción nasal, edema palpebral, necrosis de paladar, perforación del tabique nasal, adormecimiento de cara, secreción purulenta nasal, ptosis palpebral, fiebre, afección de los pares craneales III, IV, V y VI y cefalea.

Se han informado algunos casos en infección por VIH, en especial por *R. oryzae*, consecutivos a implantación traumática, desarrollo de formas diseminadas con abscesos cerebrales.

Estudio micológico

Los datos clínicos son fundamentales para el diagnóstico, el cual es necesario confirmar con examen directo y estudio histopatológico; el cultivo define el género y la especie del agente causal, pero es muy importante la interpretación, pues estos hongos son omnipresentes (figs. 22-5 a 22-8).

El examen directo se efectúa en esputo, mucosa nasal, tejido necrótico o fragmentos de piezas operatorias y en el aspirado de senos paranasales; los especímenes deben conservarse húmedos en solución salina o infusión cerebro-corazón y han de llevarse inmediatamente al laboratorio. Se practica con solución de yodopovidona (Lugol) o hidróxido de potasio; quizá

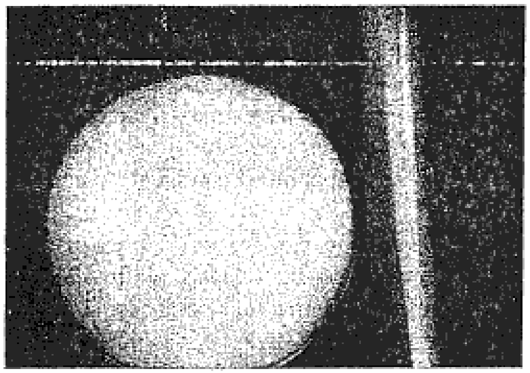


Fig. 22-5. *Mucor* sp., cultivo en tubo y caja de Petri.

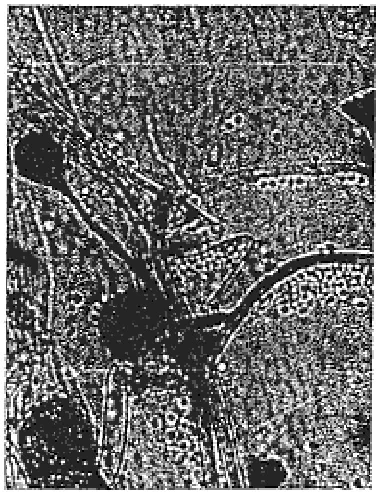


Fig. 22-7. *Absidia* sp., esporangios piriformes y apófisis muy marcadas.

sea necesario para observarlos añadir una gota de alcohol al 95% como secante para reducir las burbujas de aire; es muy útil la observación con negro de clorazol ya que colorea los elementos micóticos de un tono grisáceo (fig. 22-9). Se observan filamentos largos y anchos de 10 a 20 micras de diámetro, con contornos irregulares y paredes gruesas; pueden verse hifas deformadas y células globosas.

El cultivo sólo se recupera en 30% de las muestras y se realiza a partir de tejido obtenido por desbridamiento o biopsia. Se utilizan los medios habituales sin cicloheximida (Actidione) y se incuban a temperatura ambiente y todos crecen a 37°C, con excepción de *Mucor circinelloides.*

Para inducir fructificación se utiliza agar líquido, agar-patata, extracto de malta y Czapek.

El crecimiento es rápido, se observa en 12, 24 o 48 horas; las colonias son elevadas y cubren toda la superficie del medio de cultivo, y llenan por completo la caja de Petri o el tubo (fig. 22-5). Para demostrar su patogenicidad, se precisan aislamientos repetidos y constantes o la presencia del hongo en todos los tubos usados con ese fin.

Es conveniente la observación con la lupa del microscopio a través de las paredes del tubo, pues esta maniobra permite percatarse de la presencia de esporangios. En el examen microscópico se observan filamentos muy gruesos sin tabiques (cenocíticos) y ramificaciones ondula-

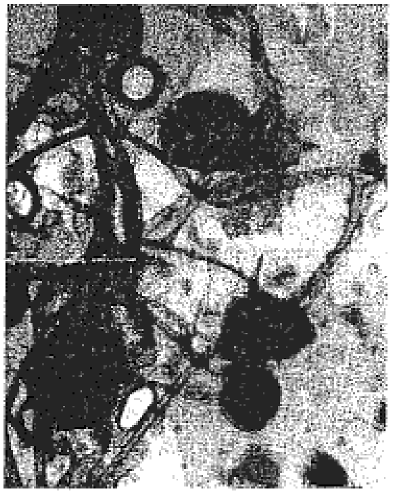


Fig. 22-6. *Rhizopus* sp., rizoides, esporangios esféricos con apófisis poco notorias.

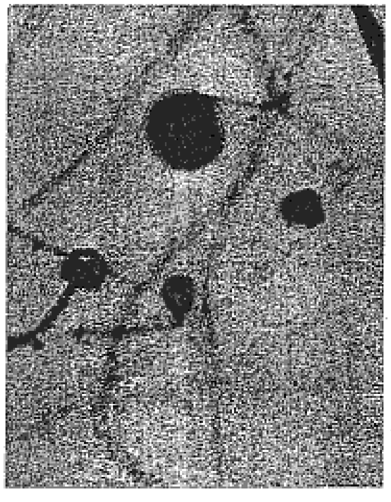


Fig. 22-8. *Mucor* sp., esporangios globulosos, no hay apófisis.

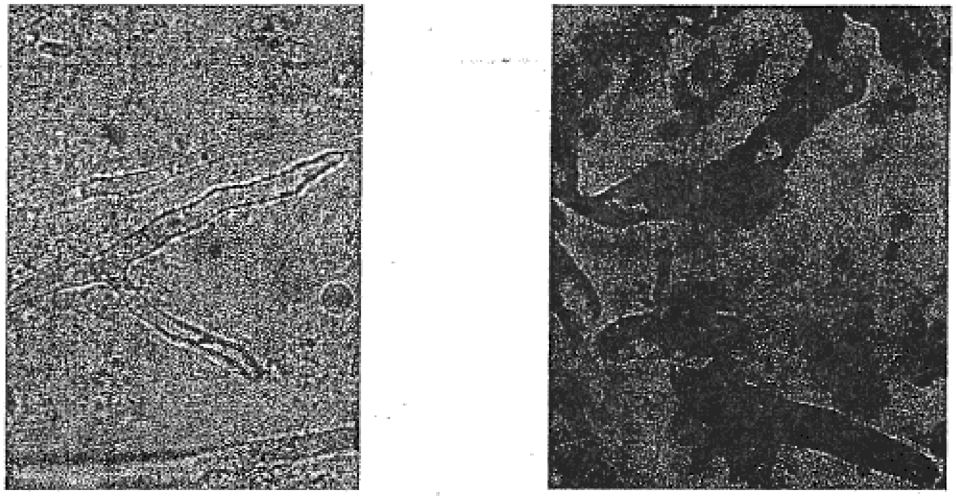


Fig. 22-9. Mucormicosis, filamentos cenocíticos en examen directo con negro de clorazol y biopsia (PAS 100×).

das. Cuando hay esporulación, se encuentra formación homotálica o heterotálica de cigosporas y es muy importante describir las estructuras asexuadas de reproducción, como esporangióforo (esporocistóforo), esporangio (esporocisto) y esporangiosporas (figs. 22-1 y 22-2). Es muy difícil clasificar la especie, pues se basa en pequeños detalles morfológicos o en propiedades fisiológicas (cuadros 22-4 y 22-5); muchas veces, sólo se identifica el género (figs. 22-6 a 22-8). Se desarrollan también técnicas moleculares para su identificación.

Datos histopatológicos

La imagen determinante es la presencia de trombosis capilar e hifas fúngicas en la luz de los vasos o en las lesiones. La necrosis es supurativa con infiltrados inflamatorios de neutrófilos y eosinófilos; en ocasiones, hay células epitelioides y gigantes. Los filamentos son largos y gruesos, miden 10 a 25 micras de diámetro, hay pocos tabiques y adoptan forma de listón (fig. 22-9).

Se pueden observar clamidoconidios de 15 a 30 micras de diámetro y, en ocasiones, material eosinófilo rodeando las hifas. Es mejor la observación con PAS (ácido peryódico de Schiff) y tinción de Gomori-Grocott.

Datos de laboratorio

No hay estudios serológicos específicos; se tienen estudios caseros tipo prueba inmunoabsorbente enzimática (ELISA) para detectar anticuerpos. Es conveniente el estudio radiográfico o broncoscopia fibróptica. En cráneo, hay opacidad de senos paranasales sin nivel hidroaéreo; se diagnostica sinusitis paranasal, pansinusitis y puede haber lesiones osteolíticas. En pulmones hay datos de neumonía, infartos o cavitación. También es útil la tomografía computadorizada de senos paranasales, pulmones y huesos. Con la tomografía axial computadorizada (TAC), son datos sobresalientes: tabique nasal perforado, sinusitis maxilar unilateral o bilateral, sinusitis etmoidal, obstrucción de fosa nasal, celulitis retroorbitaria y destrucción periorbitaria.

Diagnóstico diferencial

Rinoscleroma, linfomas, micobacteriosis cutánea ulcerosa, aspergilosis pulmonar (fig. 23-1), amibiasis o infarto intestinal y úlcera gástrica.

Complicaciones

Infección bacteriana o por *Candida* agregada.

Tratamiento

Debe iniciarse de inmediato luego del diagnóstico, enfocándose principalmente a tratar la enfermedad fundamental, en particular control de diabetes y acidosis. Es necesario instituir a la vez medidas quirúrgicas, como desbridamiento; el tratamiento quirúrgico debe ser enérgico

Cuadro 22-4. Características de los mucorales más frecuentes

Hongo	*Esporangiosporas*	*Columela*	*Apófisis*	*Esporangio*	*Ramificación de esporangióforos*	*Color de la colonia*	*Presencia de cigosporas*	*Temperatura máxima de crecimiento*	*Otras*
*Rhizomucor pusillus***	Casi esféricas (3 a 5 micras)	Ausente	Oval o piriforme	Esférico, café (marrón) (50 a 80 micras)	En umbela (sombrilla)	Café oscuro	Sí*	54 a 58°C	Rizoides más pequeños
Absidia corymbifera•	Esféricas o alargadas (3 a 5 micras)	Muy notoria, alargada	Hemisférica o cónica	Piriforme, translúcido (20 a 50 micras)		Blanco a gris Gris a negro	Sí*	48 a 52°C	Esporangióforo muy ramificado
Rhizopus rhizopodoformis••	Casi esféricas, lisas (4 a 6 micras)	Corta, truncada	Piriforme	Esférico, negro (80 a 120 micras)		Gris a negro	No	52°C	
Rhizopus oryzae/arrhizus••	Anguladas y estriadas (5 a 9 micras)	Corta sin rotura	Casi esférica	Esférico, gris (140 a 200 micras)	Ramificado en nudos	Café a gris	No	42 a 44°C	Collarete en sombrero chino

*Heterotálica.

•En especie de *Rhizopus*, el micelio presenta estolones y rizoides, es decir, ramificaciones en la superficie u órganos de fijación, que semejan raíces. Los rizoides y racimos de esporangióforos tienen un mismo origen o nudo. Los esporangióforos no son ramificados y a menudo son angulares con surcos longitudinales.

Los esporangios son esféricos, con apófisis poco notorias.

Si hay cigosporas, tienen suspensores desiguales (figs. 22-1, 22-2 y 22-6).

••En especie de *Absidia*, los estolones y los rizoides son translúcidos y difícilmente visibles.

Los esporangióforos son muy ramificados.

Los esporangios son piriformes y las apófisis muy marcadas (figs. 22-1, 22-2 y 22-7).

**Especies de *Mucor* y de *Rhizomucor*: no hay estolones ni rizoides característicos.

Los esporangióforos nacen directamente del sustrato, son ramificados.

Los esporangios son globulosos, no hay apófisis.

Si hay cigosporas, provienen de gametangios isogámicos (figs. 22-1, 22-2 y 22-8).

Saksenaea vasiformis, hongo hialino con esporangióforos de 5 a 10 micras de ancho por 25 a 65 de largo en forma de domo, con cuello largo, las esporangiosporas son oblongas o rectangulares, los rizoides son dicotómicamente ramificados y pigmentados. Temperatura máxima de crecimiento: 44°C.

Cuadro 22-5. Propiedades fisiológicas de los mucorales más frecuentes

	Utilización							
	Sacarosa	*Melibiosa*	*Lactosa*	*Rafinosa*	*Etanol*	*Nitrato*	*Síntesis de tiamina*	*Hidrólisis de caseína*
Rhizomucor pusillus	+	+	+	+	−	+	+	−
Absidia corymbifera	−	+	+	+	−	+	−	+
Rhizopus rhizopodoformis	−	−	−	−	+		+	+
Rhizopus oryzaelarrhizus	− o +	V	−	− o +	+	−	+	+

+ = positivo; − = negativo; V = variable.

y oportuno, por eso la decisión de cuánto tejido no afectar es crucial, dado que esta conducta combinada con el tratamiento médico da tasa de curación de 50 a 85%; en cambio, las posibilidades de recuperación en leucémicos son mínimas. El fármaco básico es la anfotericina B en la dosis y con los riesgos mencionados en el capítulo 35; se continúa dos o tres semanas más después de la desaparición de los signos. Se tolera mejor la anfotericina B liposomal y a dosis mayores de 3 a 5 mg/kg/día por 8 a 10 semanas.

También se utiliza ketoconazol, 400 mg; fluconazol, 150 a 400 mg, o itraconazol, 200 mg al día, para el control posterior de la enfermedad. En lesiones sólo cutáneas, los porcentajes de curación son de 69%. Ante lesiones necróticas se recomienda tratamiento medicoquirúrgico con utilización de anfotericina B. En estos casos, también se ha utilizado oxigenación hiperbárica, interferón-gamma, factor estimulante de colonias de granulocitos y factor estimulante de granulocitos-macrófagos, yoduro de potasio e incluso cauterización.

Hoy en día, se considera que el posaconazol (200 mg cuatro veces al día, vía oral) es el medicamento de elección cuando no se tolera la anfotericina B; el voriconazol no tiene actividad contra mucorales, ni las equinocandinas, como la caspofungina. Algunos autores han encontrado bajas tasas de mortalidad con el siguiente esquema de tratamiento: resección de tejidos blandos y óseos afectados, así como drenado etmoidal; en caso necesario, resección periorbitaria y enucleación. Como tratamiento médico, anfotericina B a razón de 1.5 mg/kg en infusión de 8 a 12 horas, llegando a dosis total de 2 a 2.5 g y fluconazol, 200 mg por la misma vía cada 12 horas, durante 20 días, seguido de 100 mg cada 12 horas por vía oral por 35 días.

Pronóstico

Es muy ominoso; fallece la mayoría de los enfermos. Curan los pacientes diagnosticados y tratados oportunamente; casi siempre se requiere reconstrucción quirúrgica.

Prevención

Control adecuado de diabetes. Uso de ventilación filtrada en hospitales.

ENTOMOFTOROMICOSIS

Sinonimia

Conidiobolomicosis, basidiobolomicosis, rinoficomicosis.

Definición

Enfermedad de seres humanos y animales ocasionada por Zygomycetes del orden Entomophthorales, en particular *Conidiobolus coronatus* y *Basidiobolus haptosporus*. Es tropical o subtropical e infrecuente. Se manifiesta por una presentación rinofacial o una subcutánea, con edema e infiltración. En el estudio histopatológico, el hongo presenta un halo eosinófilo característico. El huésped es normal desde los puntos de vista fisiológico e inmunitario.

Datos históricos

En 1925, van Overeen informó la primera infección en un caballo. En 1956, Lei-Kian Joe y Njo-Imjo describieron en Indonesia los tres primeros pacientes con ficomicosis subcutánea por *B. ranarum*.

En 1961, Emmons y Bridges, en Texas, comunicaron el primer caso de ficomicosis por *Entomophthora coronata* en caballos. En 1964, Batko transfirió la especie al género *Conidiobolus* como *C. coronatus* y designó el padecimiento como "entomoftoromicosis conidiobolae". En 1965, Bras, en la isla del Gran Caimán, en Jamaica, describió la enfermedad en seres humanos y, en ese mismo año, Renoirte lo hizo de manera independiente en el Congo. En 1968, Clark le llamó "rinoentomoftoromicosis". En 1970 Gilbert, Khoury y Pore, describieron en un niño la primera ficomicosis mediastínica por *C. incongruus*. En 1987, Humber y Brown informaron el primer animal con rinoconidiobolomicosis por *C. lamprauges*.

En Brasil, la enfermedad en seres humanos se conoce desde 1966 y hasta 1988 se habían registrado 17 enfermos procedentes del noroeste. En México en 1988, De Jean-Bojoge, Ruiz-Maldonado y López-Martínez comunicaron el primer caso de basidiobolomicosis por *B. haptosporus* y en 1990, Mayorga, Muñoz y Arosemena describieron la primera infección nasal y paranasal por *C. coronatus*.

Datos epidemiológicos

Es infrecuente, se han comunicado alrededor de 350 casos, 66% de basidiobolomicosis y 33% de conidiobolomicosis (fig. 22-10). Ambas son más frecuentes en el grupo étnico afroamericano, se observan en ambos sexos y predominan en varones; 80 y 40% de los casos de basidiobolomicosis ocurre en menores de 20 y de 10 años de edad, respectivamente, y 75% de los de conidiobolomicosis, en mayores de 20. No se han encontrado factores que predispongan.

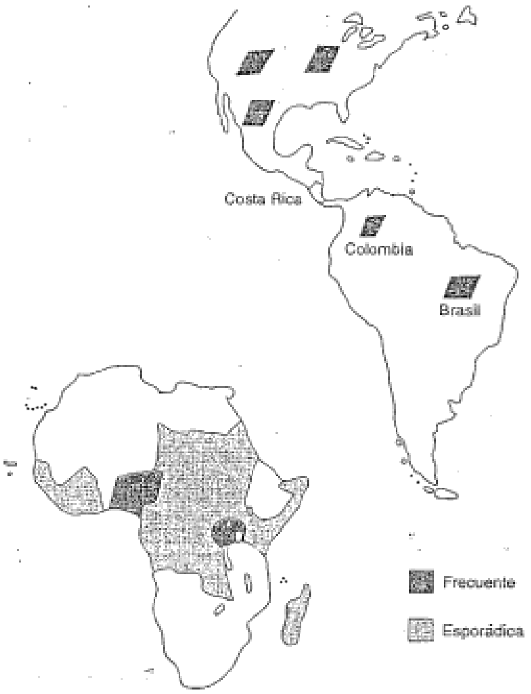


Fig. 22-10. Distribución geográfica de las entomoftoromicosis.

Los hongos causales tienen amplia distribución mundial y se aíslan del medio, sobre todo en meses lluviosos. Los casos en seres humanos provienen de zonas tropicales de Asia, India, norte de Australia y África, en especial Nigeria, Camerún y Congo; en Latinoamérica, se conocen 38 casos, 27 de rinoentomoftoromicosis y 11 de basidiobolomicosis, que proceden de Brasil (84%), Costa Rica, Colombia, el Caribe y México (fig. 22-10). Se han registrado casos esporádicos en Estados Unidos, Europa y Australia; no se han informado varios casos que se han observado en República Dominicana. Se han descrito en climas ecuatorial, tropical y semiárido.

La basidiobolomicosis se ha encontrado en caballos, perros, delfines y animales salvajes; la conidiobolomicosis, en caballos y chimpancés.

Etiopatogenia

Se origina por Zygomycetes, del orden Entomophthorales, que viven normalmente como saprobios de plantas o sus restos, así como en el intestino y las heces de anfibios y reptiles que se alimentan de insectos infectados; las esporas se adhieren a las patas de los insectos y éstos actúan como vectores. En algunos lugares del mundo, los lagartos están en contacto muy estrecho con seres humanos. Son hongos con un esporangio reducido a funcionar como un conidio que es enérgicamente lanzado al exterior cuando llega a la madurez; si éste no cae en un sustrato favorable, produce otro más pequeño. Crece de manera saprofítica en los cultivos, pero algunos requieren sustratos complejos.

Basidiobolus haptosporus, *B. meristosporus* y *B. ranarum* son sinónimos según se ha determinado por estudios antigénicos, análisis de restricción de ácido desoxirribonucleico ribosomal (rDNA) y bandas de isoenzimas. *Basidiobolus ranarum*, *C. coronatus* y *C. incongruus* causan enfermedad en seres humanos y *C. lamprauges* en caballos.

Los hongos que actúan como patógenos son termotolerantes a 37°C. Se cree que la vía de entrada es un pequeño traumatismo originado por una espina o por picadura de insecto o artrópodo, y rara vez por inyecciones intramusculares; también puede penetrar a vías respiratorias y tubo digestivo por inhalación o deglución de esporas. Después de la penetración, se produce una reacción de tipo antígeno-anticuerpo que se manifiesta por fenómeno de Splendore-Hoeppli (cap. 5); la sustancia eosinófila está constituida por fibrina, lipofuscina, fosfolípidos, lípidos ácidos o neutros.

Clasificación

Véase también cuadro 22-6.

Orden	*Familia*	*Género y especie*
Entomophthorales	Ancylistaceae	*Conidiobolus coronatus* (Constantin y Batko, 1964)
	Basidiobolaceae	*C. incongruus* (Drechsler, 1960)
		C. lamprauges
		Basidiobolus haptosporus (Drechsler, 1947)
		B. meristosporus
		B. ranarum

Cuadro clínico

Se desconoce el tiempo de incubación. La forma rinofacial inicia con afección de la mucosa nasal y sensación de obstrucción; se manifiesta por pólipos, epistaxis frecuente y edema nasal. Después afecta senos paranasales; hay gran aumento de volumen y deformación de las estructuras centrofaciales, incluso mejillas, frente y labios (aspecto de tapir o hipopótamo) (figs. 22-11 y 22-12). Casi nunca las lesiones se ulceran o se tornan verrugosas. En etapas tardías, hay afección de faringe y capas musculares.

La modalidad subcutánea se localiza en hombros, tronco, extremidades superiores o inferiores, nalgas, cuello o cara (fig. 22-13). Generalmente es unilateral; se inicia por un nódulo que aumenta de tamaño y origina grandes zonas infiltradas de consistencia dura y bien circunscritas, fijas a fascia muscular pero no a piel, con superficie eritematosa y caliente (celulitis inflamatoria). Hay cierto grado de linfedema, pero

Cuadro 22-6. Clasificación de la entomoftoromicosis

- Entomoftoromicosis
  - Conidiobolomicosis (zigomicosis rinofacial)
    - Mucosa
    - Cutaneomucosa
  - Basidiobolomicosis (zigomicosis subcutánea)
    - Visceral
    - Subcutánea

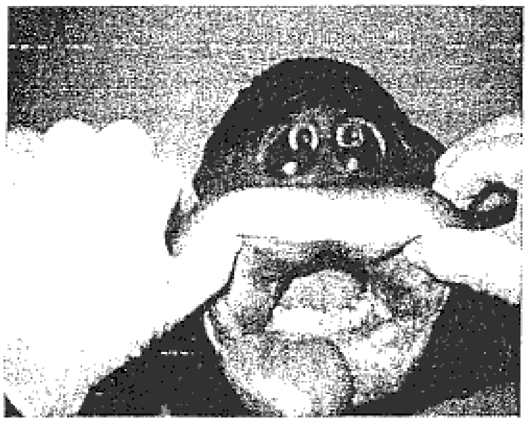


Fig. 22-11. Conidiobolomicosis rinofacial.

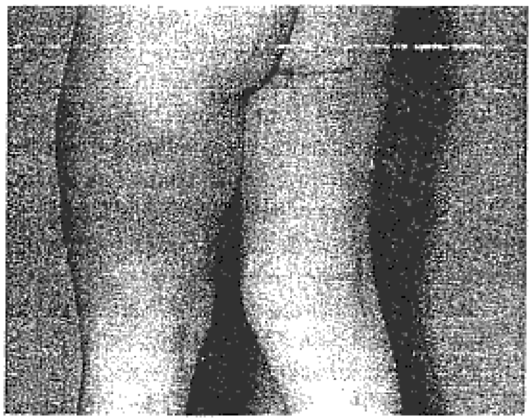


Fig. 22-13. Basidiobolomicosis subcutánea.

sólo ocasionalmente afecta ganglios. Es infrecuente la invasión a vísceras, que ocurre por contigüidad a mediastino, estómago o colon.

En animales, *Basidiobolus* afecta partes laterales de cabeza y tronco; ha sido aislado de anfibios, reptiles y murciélagos; se han demostrado lesiones subcutáneas en caballos y gastrointestinales en perros. *Conidiobolus* origina granulomas nasales, y es patógeno de insectos, delfines, chimpancés, ovejas, llamas y caballos.

Estudio micológico

El examen directo se realiza con hidróxido de potasio. Dado que no hay exudado, es necesario utilizar un fragmento de tejido; se observan hifas cortas y gruesas, con pocos tabiques o sin ellos. Los cultivos se realizan en los medios habituales, sin cicloheximida, dado que ésta los inhibe; todos los que actúan como patógenos crecen a 37°C.

Las especies de *Basidiobolus* se caracterizan por esporoforas con vesícula subesporangial, todas las células son mononucleadas, hay conidios y cigosporas (fig. 22-14). En *B. ranarum* (Eidem), las colonias son planas, glabras, de color gris a beige, plegadas en el centro, tienen olor característico a humedad (que recuerda al de *Streptomyces*) y habilidad para esporular en un tiempo muy corto.

En el examen microscópico, se encuentran filamentos gruesos de 8 a 20 micras de diámetro y pocos tabiques, cigosporas de 20 a 50 micras de diámetro con pared lisa u ondulada y una papila o pico que representa el remanente del tubo copulador (figs. 22-15 y 22-16); éstas aparecen por la unión de dos hifas vecinas que forman picos de conjugación y persisten en la

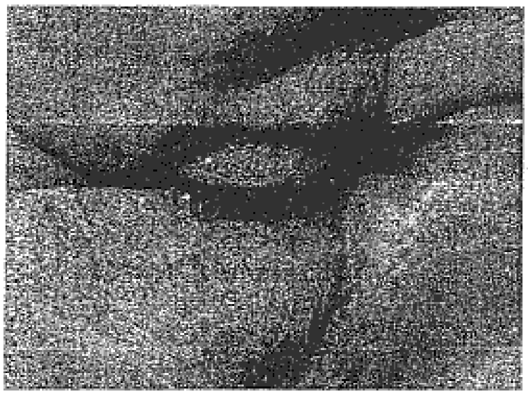


Fig. 22-12. Rinoconidiobolomicosis.

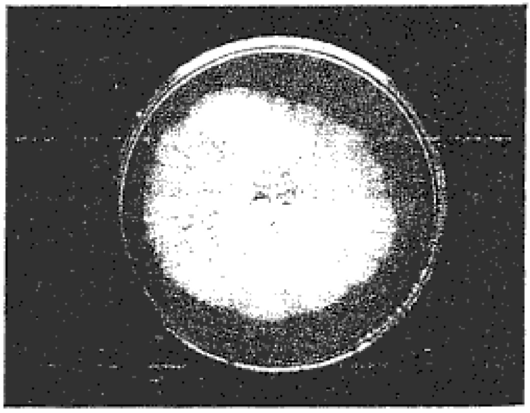


Fig. 22-14. *Basidiobolus haptosporus.*

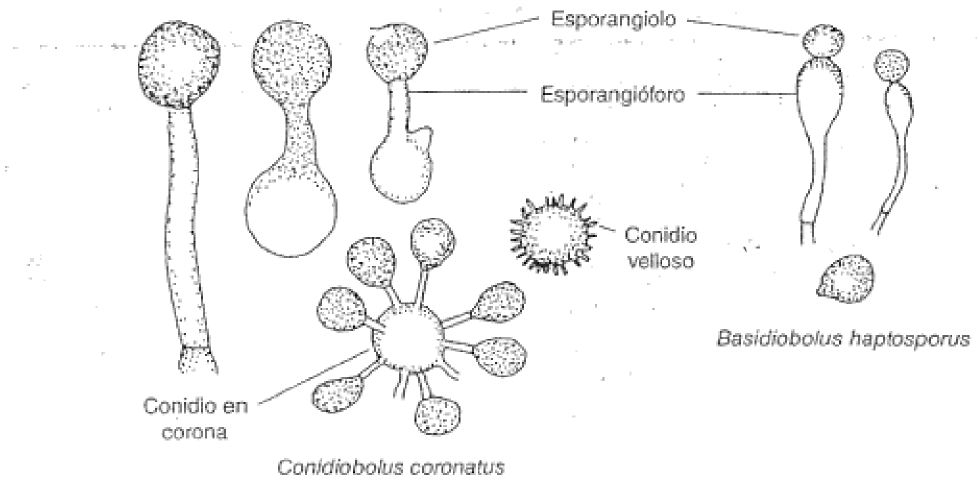


Fig. 22-15. Características microscópicas de Entomophthorales. (Modificada de McGinnis M. Lab Handbook Med Myc. London: Academic Press, 1990.)

superficie de la cigospora; los esporangióforos muestran una parte terminal alargada que produce un esporangio unicelular (conidio adhesivo) que deja por debajo una vesícula subconidial o esporangiolo (fig. 22-15); los conidios son proyectados con tal fuerza que se estampan en las paredes del tubo de cristal y se adhieren a las mismas.

Las especies de *Conidiobolus* son 27; la especie tipo es *C. coronatus* (Costantin, Batko) que se considera sinónimo de *Delacoixia coronata* (de Hoog y Guarro, 1995); tiene distribución mundial, pero principalmente tropical; es saprófito del suelo y materia orgánica en descomposición. Se caracteriza por esporóforos sin vesícula subesporangial, núcleo difícil de observar durante las mitosis, nucleolo prominente, conidios con papila sobresaliente como resultado de la presión con que son expulsados (en Limón), y vellosidades. *Conidiobolus coronatus* crece a 30 a 37°C; es sensible, además, al cloranfenicol (figs. 22-17 y 22-18). La colonia de crecimiento rápido es glabra, plegada y de color café (marrón), y se encuentra cubierta de un fino micelio y las paredes del tubo están llenas de conidios, ya que son lanzados hasta a 30 cm de distancia.

En el examen microscópico, se encuentran conidios de 25 a 45 micras de diámetro producidos por conidióforos cortos y no ramificados, algunos tienen vellosidades en su superficie, otros, una papila prominente que da lugar a nuevas esporas y hay conidios con varias papilas y

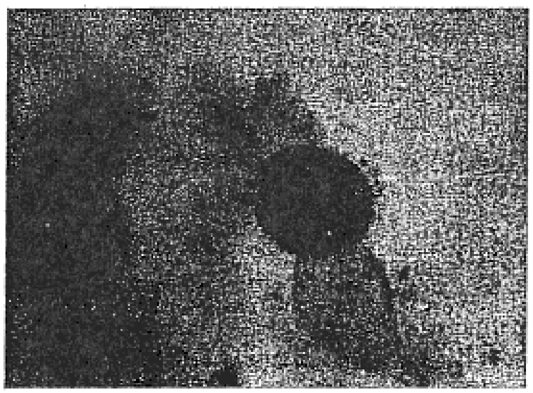


Fig. 22-16. *Basidobolus haptosporus*, cigospora y papila.

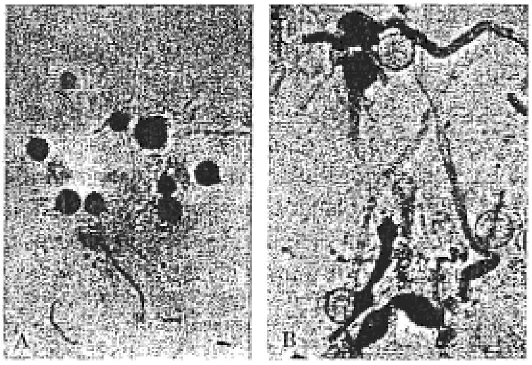


Fig. 22-17. *C. coronatus*. *A*, conidios con vellosidades y conidios con papila; *B*, cigosporas y filamentos dilatados en mancuerna.

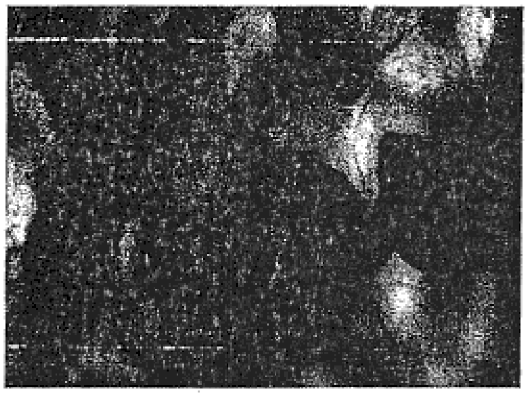


Fig. 22-18. *Conidiobolus* sp. Conidios en limón.

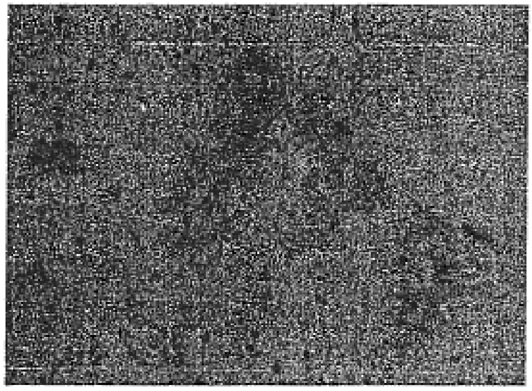


Fig. 22-19. Conidiobolomicosis, la biopsia muestra filamentos cenocíticos con el fenómeno de Splendore-Hoeppli (PAS 40×).

esporas que se distribuyen en forma de corona y filamentos en mancuerna (fig. 22-17); estos últimos se forman con dos conidios unidos por un filamento y a veces se observa el conidio solamente con una especie de tubo germinativo; se ven pocas cigosporas.

Datos histopatológicos

Hay reacción inflamatoria y granulomatosa en la hipodermis, con infiltrados predominantemente de mononucleares, neutrófilos y eosinófilos; se encuentra trombosis vascular e hifas gruesas de 2 a 6 micras de diámetro, con tabiques escasos y rodeadas de material eosinófilo radiado (fenómeno de Splendore-Hoeppli), fácil de observar con hematoxilina y eosina, PAS y tinción de Gomori-Grocott (fig. 22-19).

Datos de laboratorio

Se encuentra leucocitosis, eosinofilia y aumento de la sedimentación eritrocítica. Se implementan técnicas de serodiagnóstico por inmunodifusión para conidiobolomicosis y basidiobolomicosis (*C. coronatus* y *B. ranarum*).

Las radiografías de cráneo muestran incremento de tejidos blandos, antro opaco, obliteración del espacio nasal y engrosamiento de la mucosa. No hay afección de huesos ni de cartílago.

Diagnóstico diferencial

Paniculitis, linfomas, seudolinfomas, sarcoidosis, sarcomas, escleroma, rinosporidiosis (fig. 30-4), pólipos nasales y filariasis. Es importante definir claramente entre las dos presentaciones de zigomicosis (cuadro 22-7).

Complicaciones

Obstrucción nasal, disfagia, incapacidad funcional articular.

Tratamiento

En conidiobolomicosis, anfotericina B según los esquemas señalados para otras micosis (cap. 35); diaminodifenilsulfona (DDS), 1 a 2 mg/kg de peso al día, o ketoconazol, 400 mg/día, cualquiera durante tres meses. Hay poca experiencia, pero también reacciona a yoduro de potasio, 5-fluorocitosina, itraconazol y fluconazol.

En basidiobolomicosis, el tratamiento más adecuado es el yoduro de potasio, 25 a 50 mg/kg/día por lo menos durante 6 a 12 meses; también es útil el trimetoprim con sulfametoxazol, 80/400 mg, una a dos tabletas cada 12 horas al menos dos meses. Si no hay respuesta, anfotericina B.

Cuando sea conveniente se instituirán maniobras quirúrgicas.

Pronóstico

La mortalidad es de 2%; hay recurrencias después de curación aparente. Algunos autores han señalado curaciones espontáneas ocasionales en uno a dos años.

Cuadro 22-7. Diagnóstico diferencial en zigomicosis

	Mucormicosis	*Entomoftoromicosis*
Distribución	Universal	Áreas tropicales y subtropicales
Factores predisponentes	Sí (diabetes)	No hay
Tipo	Sistémica (centrofacial)	Localizada (cutaneomucosa o subcutánea)
Datos clínicos	Necrosis cutánea	Celulitis inflamatoria
Evolución	Aguda	Crónica
Histopatología	Necrosis y trombosis Invasión vascular fúngica	Inflamación crónica granulomatosa Hongo con fenómeno de Splendore-Hoeppli
Tratamiento	Anfotericina B	Yoduro de potasio
Pronóstico	Letal	Benigno

Bibliografía

Ameen M, Arenas R, Martinez-Luna E, Reyes M, Zacarias R. The emergente of mucormycosis as an important opportunistic fungal infection: Five cases presenting to a tertiary referral center for mycology. Int J Dermatol, 2007;46:380-384.

Barr A, Nolar M, Grant W et al. Rhinoorbital and pulmonary zygomicosis post pulmonary aspergilloma in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Acta Biomed, 2006;77(Suppl 4):13-18.

Chakrabarti A, Kumar P, Padhye AA et al. Primary cutaneous zygomycosis due to *Saksenaea vasiformis* and *Apophysomyces elegans*. Clin Infect Dis, 1997;24(4):580-583.

Cuvelier I, Vogelaers D, Peleman R et al. Two cases of disseminated mucormycosis in patients with hematological malignancies and literature review. Eur J Clin Microbiol, Infect Dis 1998;17(12):859-863.

De León-Bojorge B, Ruiz-Maldonado R, López-Martínez R. Subcutaneous phycomycosis caused by *Basidiobolus haptosporus*. A clinicopathological and mycologic study in a child. Pediatr Dermatol, 1988;5(1):33-36.

Ellis DH. Systemic zygomycosis. In: Merz WG, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. 10th ed. London: Hodder Arnold, 2005:659-686.

French RA, Ashworth CD. Zygomycosis caused by *Conidiobolus coronatus* in a llama (*Lama glama*). Vet Pathol, 1994;31:120-122.

Frye CB, Reinhardt J. Characterization of the zygomycete genus *Rhizopus*. Mycopathologia, 1993;124:139-147.

Greenberg RN, Scot LJ, Vaughn HH et al. Zygomycosis (mucormycosis) emerging clinical importance and new treatments. Curr Op Infect Dis, 2004;17:517-525

Iwen PC, Sigler L, Noel RK et al. *Mucor circinelloides* was identified by molecular methods as a cause of primary cutaneous zygomicosis. J Clin Microbiol, 2007;45 (2):636-690.

Kaufman R, Mendoza L, Standard PD. Immunodiffusion test for serodiagnosing subcutaneous zygomycosis. J Clin Microbiol, 1990;(2899):1887-1890.

Kimura M, Smith MB, McGinnis MR. Zygomycosis due to *Apophysomyces elegans*: report of 2 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med, 1999;123(5):386-390.

Kontoyiannis DP, Lee FY, Mossad SB, Acial KA. Pulmonary mucormycosis: The last 30 years. Arch Intern Med, 1999;159(12):1301-1309.

Kontoyiannis DP, Vartivarian S et al. Infection due to *Cuninghamela bertholletiae* in patients with cancer: Report of three cases and review. Clin Infect Dis, 1994;18:925-928.

Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP et al. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer centre. Clin Infect Dis, 2000;30:851-856.

Loree S, Dompmartin A, Duhamel C et al. Mucormycose cutanée primaire. Rapport d'un cas chez un greffé cardiaque et revue de la literature. J Mycol Med, 2001;11:44-49.

Losee JE, Selber J, Vega S et al. Primary cutaneous mucormycosis: Guide to surgical management. Ann Plast Surg, 2002;49:385-390.

Marques da Fonseca AP, Marques da Fonseca WS, Costa Araujo RD et al. Zigomicose rinofacial. Relato de quatro novos casos. Med Cut ILA, 1996;34:66-72.

Mayorga JA, Muñoz VF, Arosemena R. Infección nasal y paranasal por *C. coronatus*: primer caso en México. J Clin Microbiol, 1990;28(9):1887-1890.

Oh D, Notrica D. Primary cutaneous mucormycosis in infants and neonates. Case report and review of the literature. J Pediatr Surg, 2002;37:1607-1611.

Pérez-Uribe A, Molina de Soschin D, Arenas R et al. Mucormicosis cutánea primaria en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Iberoam Micol, 2005;22:116-119.

Romero-Zamora JL, Bonifaz A, Sánchez CJ et al. Mucormicosis rinocerebral. Reporte de doce casos. Rev Med Hosp Gen Méx, 2000;63(3):178-184.

Shah A, Lagvanker S, Shah A. Cutaneous mucormycosis in children. Ind Pediatr, 2006;43(17):167-170.

Stern LE, Kagan RJ. Rhinocerebral mucormycosis in patients with burns: case report and review of the literature. J Burn Care Rehabil, 1999;20(4):303-306.

Strasser MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. Arch Intern Med, 1996;156:337-339.

Tobon AM, Arango M, Fernández D et al. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. Clin Infect Dis, 2003;36:1488-1491.

23

Aspergilosis

En 1729, Micheli, un botánico de Florencia, en su "Nova plantarum", acuñó el término "*Aspergillus*" al comparar el conidióforo de ese hongo con el "*aspergillum*" ceremonial utilizado para rociar agua bendita. En 1809, Link aisló siete especies a partir de vegetales en descomposición, entre ellas, *A. flavus*, *A. candidus* y *A. glaucus*. En 1815, Mayer y Emmert describieron la enfermedad pulmonar en animales. En 1842, Bennett reconoció parásitos vegetales en seres humanos, pero no está perfectamente demostrado que correspondieran a *Aspergillus*. En 1847, Sluyter informó la aspergilosis pulmonar. En 1850, Fresenius describió la infección en un ave; llamó a la micosis aspergilosis y, al hongo, *A. fumigatus*.

En 1856, Virchow informó cuatro casos de enfermedad broncopulmonar y realizó una necropsia; su trabajo es considerado un clásico de la patología descriptiva. En 1897, Dieulafoy, Changemesse y Widal describieron la seudotuberculosis micótica en cebadores de aves. En ese mismo año, Renon publicó en París su libro *Etude sur les Aspergilloses chez les animaux et chez Homme* (estudio de las aspergilosis en animales y seres humanos), al que muchos atribuyen haber despertado el interés por estas enfermedades en Europa.

En 1902, Ceni y Besta, en Italia, señalaron la existencia de metabolitos de *A. fumigatus* y *A. flavescens*, tóxicos para animales. En 1906, Bodin y Gautier, en Francia, escribieron sobre las toxinas de *A. fumigatus* y, en 1939, Henric, de Estados Unidos, aisló dos endotoxinas del mismo hongo, una hemolítica y otra pirógena.

En 1924, Cleland encontró aspergilosis pulmonar consecutiva a una herida por proyectil disparado por arma de fuego. En 1926, Lapham señaló su aparición debida a tuberculosis. En 1938, Deve describió el aspergiloma como micetoma intrabronquiectásico. En 1939, Link publicó el primer caso diseminado con lesiones en el sistema nervioso central.

En 1951, González Ochoa (fig. 1-11, cap. 1) comunicó el primer caso en México en una paciente con afección pulmonar.

En 1952, Hinson, Moon y colaboradores informaron ocho casos y revisaron las modalidades broncopulmonares. En 1957, Monod, Pesle y colaboradores completaron la descripción del aspergiloma. En 1960 y 1961, apareció en Inglaterra una epidemia por consumo de alimentos contaminados por aflatoxinas, que diezmó a animales, en particular aves de corral, así como ganados bovino y porcino. En 1983, Rinaldi reconoció la existencia de 19 especies patógenas, pero ya se han agregado otras.

Definición

Micosis de animales y seres humanos, causadas por hongos oportunistas del género *Aspergillus*, en especial *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus* que causan 95% de las infecciones. Pueden dar enfermedad pulmonar alérgica o invasora, aspergiloma, diseminarse a sistema nervioso central u otros órganos, o localizarse, como en otomicosis, onicomicosis, queratitis y micetoma. En inmunodeficientes es sistémica y letal.

Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita e infrecuente. Afecta cualquier edad, grupo étnico o sexo; predomina en varones adultos; 12% de los aspergilomas se ha observado en tuberculosos curados. Las presentaciones alérgicas parecen más frecuentes en campesinos y en quienes trabajan con granos, como los empleados de silos y molinos.

Son factores predisponentes: neutropenia, uso de antibióticos de amplio espectro, citotóxicos y glucocorticoides; leucemia, y trasplantes de órganos, en especial de médula ósea (20 a 40%), aunque en estos individuos ha disminuido por el uso de ciclosporina A. Se observa poco en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), pues en ellos disminuyen los linfocitos y no los neutrófilos. A veces no se encuentra causa predisponente. En inmunodeficientes, predominan las modalidades diseminadas.

La presentación alérgica y la mayoría de los casos por invasión o sin ella, se debe a *A. fumigatus* (56 a 90%), y los aspergilomas, principalmente de *A. niger*, *A. flavus* y *A. fumigatus*. *Aspergillus* tiene distribución universal, sobre todo en climas con estaciones secas y húmedas alternadas. El aspergiloma predomina en Francia, Inglaterra y países nórdicos; es infrecuente en América y zonas tropicales. La forma paranasal se ha observado sobre todo en Sudán y en las regiones calientes y húmedas del sudeste de Estados Unidos, donde constituye una enfermedad ocupacional. En México, la incidencia es de 5% en sujetos con neuropatía.

En pavos y pollos, hay epidemias de aspergilosis de vías respiratorias por consumo de granos contaminados; a esto se atribuye 10% de las muertes de pollitos. En bovinos y ovinos, ocasiona abortos.

Etiopatogenia

La familia Aspergillaceae tiene dos géneros: *Penicillium* y *Aspergillus*. De este último, se conocen alrededor de 185 especies, de las cuales 34 se han asociado a enfermedad en seres humanos. Estos hongos son anamorfos (Deuteromycetes), sin embargo, en algunos se conocen sus formas teleomorfas (Ascomycetes) que los taxonomistas han dejado con la misma terminología para evitar confusiones. Sólo se han identificado como patógenas unas 19; las más importantes son las tres primeras que generan 95% de las infecciones:

A. fumigatus (Fresenius, 1850).
A. flavus (Link, 1809).
A. niger (van Tieghem, 1867).
A. nidulans ([Eidam] Winters, 1884).
A. terreus (Thom, 1918).

Aspergillus fumigatus es la especie más virulenta; tienen menos interés: *A. glaucus*, *A. versicolor*, *A. deflectus*, *A. olyzae*, *A. ustus*, *A. ochraceus*, *A. clavatus*, *A. niveus*, *A. restrictus* y *A. candidus*. En las presentaciones paranasales son más frecuentes *A. flavus* y *A. fumigatus*.

Los hongos del género *Aspergillus* son omnipresentes y oportunistas que viven como saprófitos en el suelo, vegetales en descomposición, cualquier tipo de materia orgánica, como pintura fresca, alimentos enlatados abiertos, ropa vieja, recipientes con agua sin usar, reactivos químicos, paredes de refrigeradores, sistemas de ventilación, cuartos de hospital, bolsas de diálisis e incluso lentes de contacto blandas. Es probable que los hongos produzcan endotoxinas (véase Hongos en cap. 2). Se ha demostrado que *A. flavus*, cuando se desarrolla sobre granos, produce hepatotoxinas y aflatoxinas carcinógenas. Tales hongos se encuentran en el aire, incluso en los desiertos y en las capas altas de la atmósfera; cualquiera puede originar reacciones alérgicas por hipersensibilidad cuando hay exposición continua. Las infecciones nosocomiales se presentan cuando cerca de pabellones de enfermos neutropénicos hay trabajos de construcción.

Las especies que actúan como patógenas son termotolerantes; *A. fumigatus* puede crecer a temperaturas de 20 a 50°C. Los conidios penetran por inhalación dados su tamaño y sus propiedades aerodinámicas y llegan a las partes distales del pulmón; su crecimiento incontrolado en el pulmón los convierte en una forma potencial angioinvasora. Las modalidades clínicas dependen de la transformación del hongo de saprófito en parásito. Al parecer los bronquios constituyen un nicho ecológico, debido a la presencia de nutrimentos y condiciones de temperatura. La invasión sólo ocurre cuando las defensas fagocíticas del huésped se debilitan por la inmunosupresión.

La exposición a grandes cantidades de conidios da lugar a alveolitis; también se instala en una cavidad pulmonar de cualquier origen, como cavernas por tuberculosis o bronquiectasias, o en cualquier forma de necrosis pulmonar, incluso sarcoidosis o neumocistosis. En el aspergiloma, los hongos colonizan la cavidad y forman una bola o pelota fúngica que actúa como válvula que permite la entrada de aire con la inspiración y evita la salida durante la espiración. Los hongos pueden ser alergénicos y causar enfermedad localizada en pulmón y senos paranasales. En neutropénicos, hay gran desarrollo fúngico con diseminación grave a otros órganos.

Puede llegar por otras vías, como inoculación directa a córnea (queratitis), tejido celular (micetoma) o a sangre en usuarios de drogas por vía intravenosa, en prótesis valvulares o por catéteres arteriales.

La patogenia es compleja y confusa. Se consideran factores de virulencia: crecimiento a 37°C; producción de enzimas proteolíticas, por ejemplo la habilidad de *A. fumigatus* de generar elastasa se correlaciona con la virulencia en el ratón; presencia de antígenos con actividad tipo proteasa. La defensa primariamente es innata, en cambio en las presentaciones alérgicas la respuesta adquirida contribuye más a la patología que al control de la enfermedad. *Aspergillus fumigatus* produce *in vitro* una gliotoxina que es un potente inhibidor de la fagocitosis de macrófagos, también fosfolípidos que inhiben la activación del complemento.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación. Las aspergilosis se clasifican en primarias y secundarias, y pueden generar enfermedades localizadas o sistémicas (cuadro 23-1).

La modalidad broncopulmonar alérgica es más frecuente en atópicos, aparece 8 a 10 horas después de exposición a las esporas y dura 24 a 48 horas; se manifiesta por asma clásica, tos productiva, malestar general y reducción de peso.

En la presentación broncopulmonar hay accesos de tos, disnea, fiebre, escalofrío y malestar general; en la forma invasora pulmonar aguda, la mortalidad es de 95%. En caso de bronquitis mucomembranosa, los síntomas son más crónicos e intensos, con esputo gelatinoso y hemoptoico; casi nunca aparece sinusitis.

En el aspergiloma, los síntomas son similares pero la hemoptisis es más importante (fig. 23-1).

Las infecciones de senos paranasales pueden ser sólo colonización, o varían de modalidades benignas a invasoras; la presentación nasoorbitaria afecta principalmente los senos etmoidal y maxilar; se manifiesta por proptosis e inflamación.

Cuadro 23-1. Clasificación de la aspergilosis

PRIMARIA
- Pulmonar
  - Alérgica
  - Aspergiloma (bola fúngica)*
    - Pulmonar
    - Sinusal
    - Otros sitios
  - Neumónica (invasora)
- Micetoma
- Ulceración necrótica postraumática
- Otomicosis
- Queratomicosis
- Endocarditis y trombosis

SECUNDARIA (DISEMINADA)
- Sistema nervioso central
- Piel
- Otros órganos

*Impropiamente llamada micetoma por *Aspergillus*.

La modalidad neumónica o invasora se manifiesta por síntomas pulmonares intensos, con dolor y frote pleural. Hay invasión vascular, así como trombosis y embolia que distribuyen los hongos a diferentes sitios (20 a 50%); las manifestaciones dependen de los órganos afectados; en huesos, hay lesiones osteolíticas y rara vez se afectan otros órganos, como vejiga, endocardio, hígado, bazo o vías gastrointestinales; la fungemia es infrecuente.

Lo más habitual es la invasión cerebral, con abscesos y meningitis aguda rápidamente letal; se presenta en neutropénicos, asociada a enfermedades malignas hemáticas, en sujetos con trasplante o en enfermedad granulomatosa crónica.

Las lesiones en piel pueden ser primarias o secundarias. Las primeras aparecen en sitios de inserción de catéteres, por inoculación traumática, vendajes oclusivos, cirugía o quemaduras. La colonización de quemaduras dificulta la cicatrización y puede causar necrosis. Las secundarias o por diseminación hematógena tienen una puerta de entrada pulmonar o son extensión de una cavidad, como los senos paranasales. En sujetos con trasplante y en SIDA, se encuentran formas diseminadas casi siempre a órganos sólidos. En piel (5%), quizá se detecten pápulas, abscesos, nódulos rojizos o de color púrpura, o placas

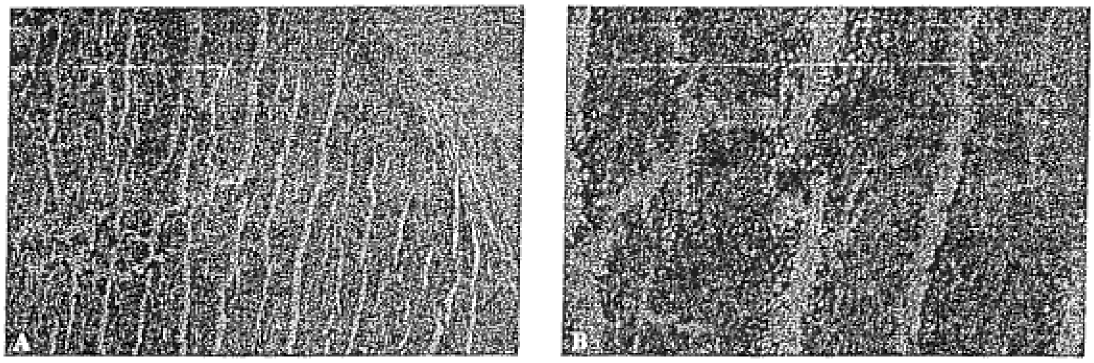


Fig. 23-1. Estudio histopatológico. *A*, aspergiloma pulmonar; *B*, aspergilosis, filamentos PAS-positivos.

eritematoviolácea*s* induradas que evolucionan a necrosis (fig. 23-2); en algunas ocasiones se encuentran pústulas, abscesos o ulceración.

Otras modalidades, como micetoma, queratitis micótica (fig. 10-2, cap. 10) y otomicosis (fig. 11-1, cap. 11), se analizan en los capítulos 10, 11 y 12.

Estudio micológico

El diagnóstico se demuestra mediante examen directo, biopsia y cultivo positivos; en algunos aspergilomas y formas invasoras, no se encuentran elementos fúngicos en el esputo; en cambio, es posible hallarlos ante colonización. En sinusitis, las muestras se obtienen por lavado de senos o de biopsias de tejido necrótico. Por otra parte, un cultivo positivo no es patognomónico de enfermedad y debe interpretarse con mucha cautela; es necesario obtener varias colonias o varios aislamientos positivos.

El examen directo con hidróxido de potasio al 10 o 30% se realiza a partir de esputo, membranas expectoradas o fragmentos de tejido que se obtienen por broncoscopia y lavado bronquial. Se encuentran en menos de 60%, filamentos gruesos (3 a 4 micras de diámetro) hialinos, largos, sinuosos y con ramificaciones dicotómicas (fig. 32-3, cap. 32) (fig. 23-3). En los aspergilomas, pueden observarse masas de filamentos con sus cabezas aspergilares.

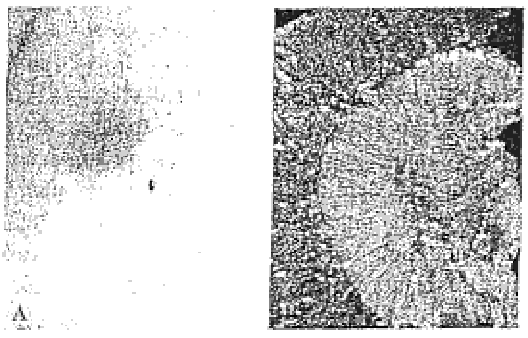


Fig. 23-2. Aspergilosis diseminada ante la leucemia. *A*, lesiones en piel; *B*, abscesos mesentéricos.

El cultivo se realiza en los medios habituales sin cicloheximida, a 25 a 37°C; se ha recomendado el medio de Czapek para estandarizar los aislamientos. Las colonias crecen con rapidez (tres a cuatro días), son de color blanco, verde, amarillo, café (marrón) o rojizo y puede haber difusión del pigmento al medio de cultivo. La superficie es aterciopelada, granulosa o pulverulenta (figs. 11-2, cap. 11 y 23-4); los márgenes pueden ser bien delineados o difusos e irregulares. Estos hongos se identifican por el aspecto y la pigmentación de la colonia.

En el estudio microscópico, es muy importante la reproducción asexuada (fig. 23-5), que se caracteriza por la presencia de la "cabeza aspergilar", constituida por: a) el conidióforo, filamento largo y hialino, con o sin tabiques, a veces ramificado (*A. glaucus*), termina en una dilatación o vesícula; nace en una hifa vegetativa, esta base del conidióforo puede ser hialina o pigmentada, lisa o rugosa, y se llama célula pie; b) la vesícula, que tiene diferente forma y tamaño, y en la que se disponen hileras de fiálides; puede ser hemiesférica, globosa o elíptica en clava; la pared quizá sea delgada o gruesa y casi nunca hay tabique que la separe del conidióforo; c) fiálides, en forma de botella, nacen directamente de la vesícula (uniseriadas); también pueden nacer de células estériles llamadas

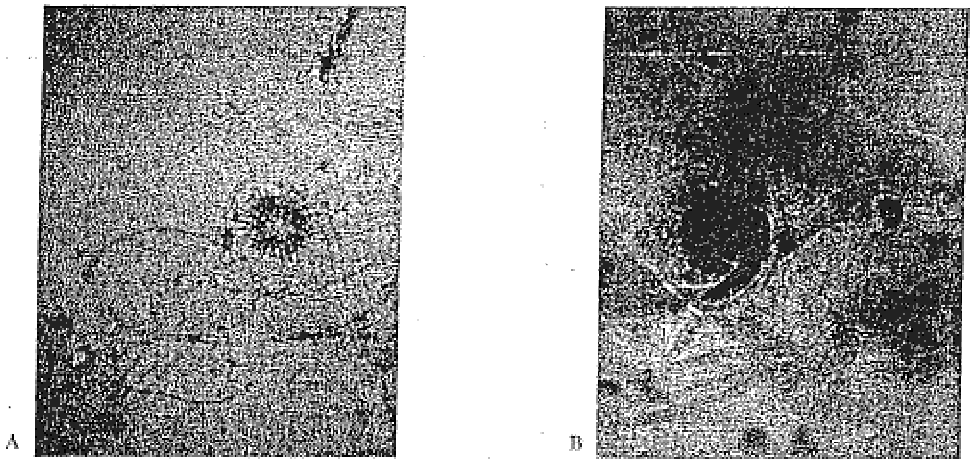


Fig. 23-3. Aspergilosis. *A*, examen directo en otomicosis; *B*, frotis con Papanicolaou en vaginitis.

métulas (biseriadas, *A. flavus*), portan cadenas de esporas redondeadas y basipétalas (la más joven es la basal); pueden estar en una sola línea o ésta dar lugar a otra. En el pasado, las fiálides fueron llamadas impropiamente "esterigmas".

La forma de la vesícula y la disposición de las fiálides determinan que los conidios tomen una disposición en columnas o radiada; la pigmentación de los conidios es el principal factor que determina el color de la colonia. En *A. terreus*, el color ocre de la colonia es muy característico (fig. 23-6).

La reproducción sexuada es homotálica; hay astas que contienen ocho ascosporas, hialinas o de color rojo, café (marrón) a violeta (*A. nidulans*); éstas se encuentran contenidas en

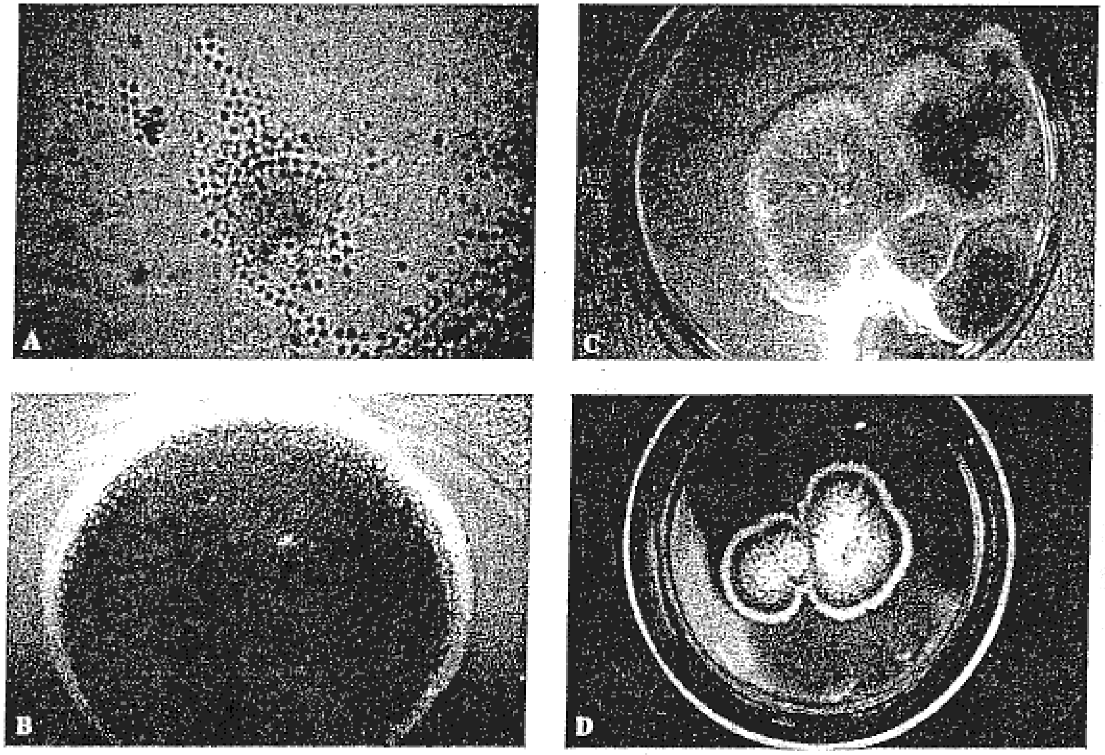


Fig. 23-4. Diferentes colonias de *Aspergillus*: *A*, *A. nidulans* (estudio microscópico); *B*, *A. niger*; *C*, *A. flavus*; *D*, *A. fumigatus*.

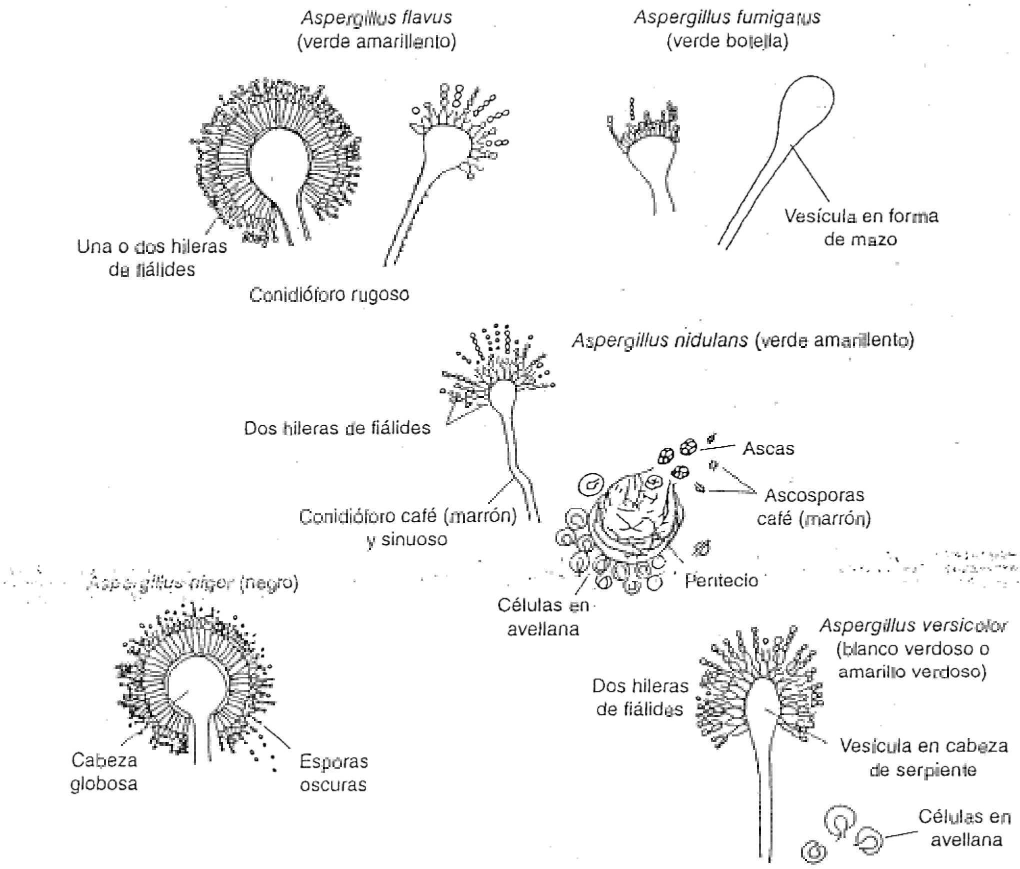

Aspergillus flavus
(verde amarillento)
Aspergillus fumigatus
(verde botella)
Una o dos hileras
de fiálides
Conidióforo rugoso
Vesícula en forma
de mazo
Aspergillus nidulans (verde amarillento)
Dos hileras de fiálides
Ascas
Ascosporas
café (marrón)
Conidióforo café (marrón)
y sinuoso
Peritecio
Células en
avellana
Aspergillus niger (negro)
Aspergillus versicolor
(blanco verdoso o
amarillo verdoso)
Dos hileras
de fiálides
Vesícula en cabeza
de serpiente
Células en
avellana
Cabeza
globosa
Esporas
oscuras

Fig. 23-5. Modalidades de reproducción de *Aspergillus*.

ascocarpos o cleistotecios que pueden aparecer desnudos o rodeados por células especializadas refráctiles de pared gruesa (clamidosporas), con forma de avellana, que se llaman células Hulle. En algunos hongos, se observan esclerotes (cuadro 23-2 y figs. 23-4 y 23-7 a 23-10).

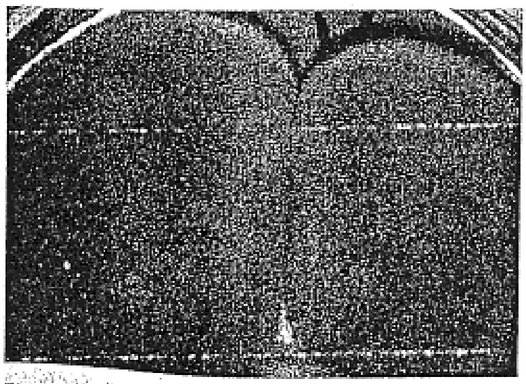


Fig. 23-6. *Aspergillus terreus.*

Datos histopatológicos

Se observan abscesos necrosantes e hifas gruesas de 2.5 a 4.5 micras de diámetro, en ocasiones con halos eosinófilos (fig. 23-1) y, casi nunca, granulomas. En el aspergiloma, hay una capa de epitelio y fibrosis que rodea a una masa (bola o pelota) de filamentos gruesos y globosos, con ramificaciones orientadas en la misma dirección, por lo que toman aspecto de brocha o dedos (fig. 23-11); los filamentos no atraviesan las paredes; además de los filamentos, pueden observarse las cabezas aspergilares y los conidios. Los elementos micóticos se aprecian mejor con PAS (ácido peryódico de Schiff), Gridley y Gomori-Grocott.

Datos de laboratorio

En atópicos, se encuentra respuesta positiva a la intradermorreacción con antígenos aspergilares. En la forma pulmonar, el esputo presenta cristales de oxalato de calcio. Pueden encontrarse

Cuadro 23-2. Características de las especies de *Aspergillus* que actúan más a menudo como patógenos

		A. fumigatus	*A. nidulans*	*A. flavus*	*A. niger*	*A. versicolor*
Colonia	Aspecto	Plano, aterciopelado, algodonoso	Plano, aterciopelado	Pulverulento	Punteado negro	Aterciopelado, flocoso
	Color	Verde botella, blanco grisáceo	Verde amarillento	Verde amarillento	Blanco amarillento	Azul verdoso o amarillento
	Reverso	Incoloro, rojo amarillento	Rojo púrpura	Incoloro, café (marrón) amarillento	Incoloro, amarillento	Incoloro, rojo amarillento
Reproducción asexuada	Conidióforo	Corto, liso, incoloro, 300 micras	Muy corto, liso, café (marrón), 600 micras	Regular, pared rugosa	Largo, 1.5 a 3 mm	Regular, 600 micras
	Vesícula	Mazo o domo	Hemiesférica	Esférica	Globosa	Elíptica (en cabeza de serpiente)
	Fiálides	Una serie, paralelas	Dos series, paralelas	Una a dos series radiadas	Dos series radiadas	Dos series
	Conidios	Globosos, equinulados, verdes	Globosos, equinulados, verdes	Piriformes o globosos verdes amarillentos	Globosos, negros	Globosos o equinulados, verdosos
Reproducción sexuada	Cleistotecios		Globoso, café (marrón), 130 micras			
	Ascosporas		Rojizas			
	Células en avellana		20 micras			
	Esclerotes			Blanco a negro		
Otras	Temperatura de desarrollo óptimo	37 a 50°C	30 a 37°C	37°C	37°C	37°C

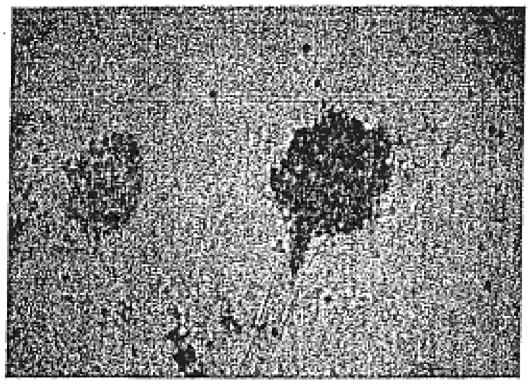


Fig. 23-7. *Aspergillus flavus,* conidióforo rugoso, vesícula esférica, dos hileras de fiálides.

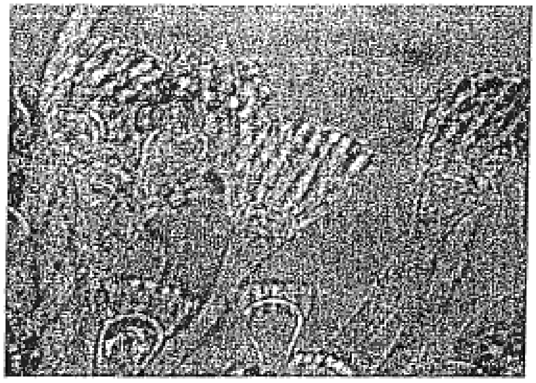


Fig. 23-8. *Aspergillus fumigatus,* vesícula en forma de mazo, una serie paralela de fiálides.

títulos altos de IgE, así como eosinofilia; las concentraciones de IgE muestran aumentos y decrementos durante las exacerbaciones y las remisiones. En aspergiloma, hay una fuerte respuesta a IgG. En casos diseminados a sistema nervioso central (SNC), el líquido cefalorraquídeo presenta incremento moderado de proteínas (> 100 mg%), glucosa normal y pleocitosis.

Las pruebas séricas para búsqueda de anticuerpos son útiles en pacientes alérgicos y las pruebas de antígenos lo son en las modalidades invasoras; detectan galactomananos y otros siete antígenos relacionados. Por inmunodifusión, se encuentran anticuerpos precipitantes (fig. 5-2, cap. 5). En aspergiloma y aspergilosis pulmonar, hay títulos de anticuerpos de 1:80 a 1:640; la inmunoelectroforesis con antígenos específicos confirma la participación causal de *A. fumigatus* al hallarse varias bandas de precipitación; cuando sólo hay uno o dos arcos, se deben caracterizar con catalasa y quimiotripsina. Otra opción es la contrainmunoelectroforesis (fig. 5-8, cap. 5). En aspergiloma, las bandas desaparecen después de la intervención quirúrgica. Si los títulos de anticuerpos son altos, también se detectan con ELISA, ELIEDA o fijación del complemento. Pueden llevarse a cabo inmunofiltración e inmunofluorescencia indirecta y aglutinación de partículas de látex (Pastorex) y recientemente se ha creado EIA (ELISA doble-emparedado) para galactomananos, prueba de betaglucanos y reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Las radiografías son de mucha utilidad. En las modalidades alérgicas, hay infiltrados transitorios y fibrosis; en las neumónicas, se observan múltiples infiltrados focales, a veces con halos más atenuados y es infrecuente la cavitación. El aspergiloma se localiza preferentemente en el lóbulo superior; se observa como zona redondeada con opacidad interna y una zona radiotransparente en forma de cayado o media luna en la parte apical (signo del cascabel o de Monod),

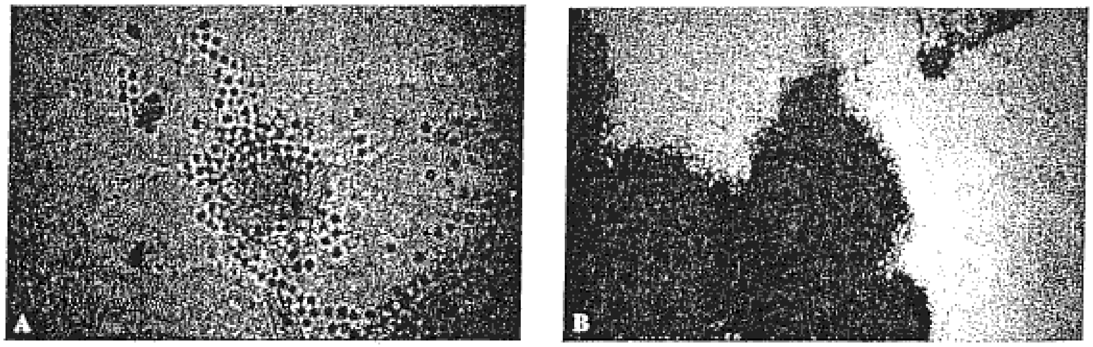


Fig. 23-9. *Aspergillus nidulans. A,* conidióforo sinuoso, pigmentado, vesícula hemiesférica; *B,* peritecio, ascosporas y células en avellana.

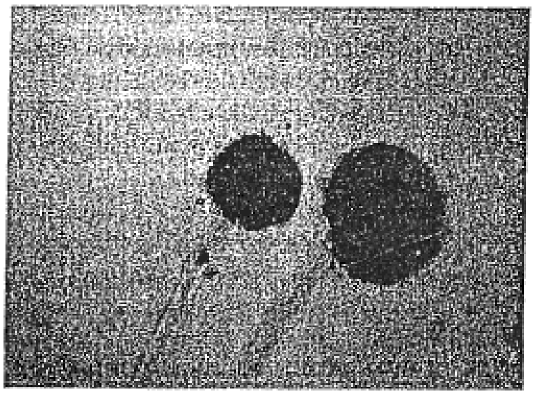


Fig. 23-10. *Aspergillus niger*, cabeza globosa, fiálides radiadas, esporas oscuras.

esta última depende de la presencia del aire. Si se coloca al paciente en posición de Trendelenburg, se aprecia que la masa opaca cambia de tamaño y la zona radiotransparente se desplaza.

En los broncogramas, se observan bronquiectasias cilíndricas. En presentaciones invasoras es útil la tomografía computadorizada.

Para diferenciar especies en muestras de cultivo o incluso en tejidos, se usan técnicas de biología molecular y ácido desoxirribonucleico (DNA). El género *Aspergillus* se ha analizado con técnicas de polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del DNA mitocondrial (mtDNA), lo que indica que esta técnica es muy útil para investigar sus relaciones filogénicas. Sin embargo, la RFLP no puede resolver los problemas taxonómicos. *Aspergillus niger* se clasificó originalmente en dos grupos y luego en 13; *A. fumigatus* en tres tipos, y *A. flavus* y *A. parasiticus* son dos especies diferentes. *Aspergillus fumigatus* tiene una ribonucleoproteína de 18 kDa, se detecta por PCR usando un fragmento de 26S DNA ribosomal (rDNA).

Diagnóstico diferencial

Neoplasias, quiste hidatídico, tuberculoma, hematoma intracavitario, actinomicosis, nocardiosis (fig. 25-3, cap. 25), seudallescheriasis broncopulmonar o bola fúngica. En lesiones cutáneas, con ectima gangrenoso, eritema nudoso, lepra, criptococosis (figs. 21-1 y 21-2, cap. 21) y blastomicosis (fig. 19-2, cap. 19).

En el estudio histopatológico con mucorales o entomophthorales, *Candida* y otros hongos oportunistas como *P. boydii* y *Fusarium*.

Complicaciones

Se relaciona con tuberculosis, cáncer, sarcoidosis, bronquiectasias o zigomicosis; en modalidades diseminadas, con sepsis.

Tratamiento

Depende del cuadro clínico. En las presentaciones alérgicas, se proporcionan broncodilatadores, antihistamínicos, como el cromoglicato disódico o glucocorticoides como prednisona, 25 mg/día por vía oral durante una semana y reducción progresiva. No se ha probado que sirvan los antifúngicos.

En las otras modalidades, no se cuenta con un fármaco altamente eficaz; se usan con resultados variables: yoduro de potasio, 3 g/día; anfotericina B; 5-fluorocitosina, sola o combinada con rifampicina; ketoconazol, 200 a 400 mg/día, o itraconazol, 200 a 300 mg/día, ambos por vía oral (cap. 35). Estos dos últimos no deben combinarse con anfotericina B, pues actúan como antagonistas.

En aspergiloma, se obtiene curación con resección quirúrgica o lobectomía. Es discutido el beneficio, dado el costo de anfotericina B liposomal (AmBisome), anfotericina de complejos lipídicos (Abelcet) y de dispersión coloidal o vesículas lipídicas (Amphosil); sin embargo, es muy importante considerarlo en pacientes con trasplante que reciben otros medicamentos

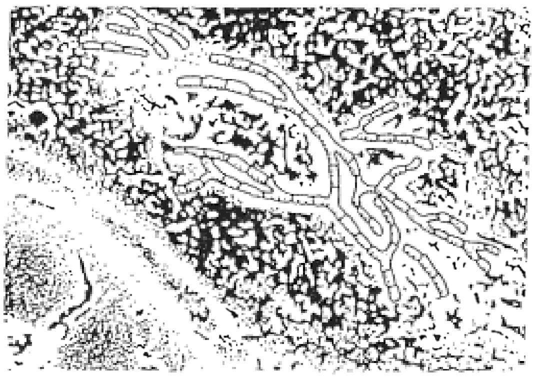


Fig. 23-11. Esquema de presencia *in vivo* de *Aspergillus*.

nefrotóxicos, en especial ciclosporina A; la dosis que se recomienda de anfotericina B de dispersión coloidal es de 4 mg/kg/día, pero se puede incrementar con seguridad a 7.5 mg/kg/día. El fluconazol no es tan eficaz, por lo que la posible solución es el uso de anfotericina B en aerosol, itraconazol o terbinafina. En aspergilosis invasivas se administra voriconazol, 6 mg/kg IV dos días, luego 3 mg/kg por dos a 14 semanas y hasta por seis meses. En aspergilosis pulmonar invasora subaguda y crónica se administra a dosis de 200 mg dos veces al día por periodos de 4 a 24 semanas, y los efectos adversos pueden incluir trastornos visuales y hepáticos, así como erupciones cutáneas; se considera más útil que anfotericina y con menos efectos tóxicos. No hay grandes estudios con equinocandinas, de las cuales las más usadas son la caspofungina y la micafungina; la primera se usa en aspergilosis invasiva y como profiláctico ante *Aspergillus*. Se recomienda dosis de impregnación de 70 mg y luego 50 mg/día por una a dos semanas. Se ha mejorado la supervivencia cuando ésta se combina con anfotericina B o voriconazol. Otras posibilidades futuras son el posaconazol, ravuconazol y albaconazol.

La piedra angular en el tratamiento es ante todo el diagnóstico temprano, la restauración de las defensas inmunitarias, como supresión de la granulocitopenia en enfermedades hemáticas, la creación de nuevas estrategias, así como el conocimiento de interacciones, toxicidad y costo de los nuevos antifúngicos.

Pronóstico

Las modalidades alérgicas son benignas y crónicas. El aspergiloma tiene evolución crónica pero puede haber muerte por hemoptisis. En inmunodeficientes, la aspergilosis pulmonar resulta letal (80%) en una a dos semanas.

Prevención

Dado que los hongos se encuentran en el ambiente o en el agua, establecer medidas preventivas es muy difícil. Se deben evitar los silos que son fuentes de infección. Impedir que los animales consuman granos contaminados; también algunos cereales, nueces y especias (pimienta) pueden estar contaminados, por lo que no se deben ofrecer a los pacientes. En hospitales, eliminar plantas de las habitaciones, instalación de filtros de aire, que se reduzca el número de partículas suspendidas en el aire en los cuartos de pacientes de riesgo; utilizar barreras protectoras si hay construcciones o modificaciones.

En sujetos con trasplante de riñón, se previenen las infecciones diseminadas con el uso de anfotericina B en aerosol o intravenosa (IV) a dosis bajas, o con itraconazol oral y anfotericina B intranasal; son mejores que nistatina y ketoconazol. Descontaminación local con 8-cobrequinolinato. En grandes quemados, se ha proporcionado ketoconazol, 100 mg/día por vía oral, pero podrían utilizarse los derivados triazólicos.

Bibliografía

Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: Spectrum of disease, diagnosis and treatment. Infect Clin Dis North Am, 2006;20:545-561.

Beyer J, Schwartz S et al. Strategies in prevention of invasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed or neutropenic patients. Antimicrob Agents Chemother, 1994;38:911-917.

Blin N, Morineau N, Gaillard F, et al. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma, 2004;45: 2161-2163.

Denning DW, Hostetler JS et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. Am J Med, 1997;135-144.

Denning DW, Marr KA, Lau WM et al. Micafungin (MK463) alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. J Infect, 2006;53:337-349.

Goodley JM, Clayton YM, Hay RJ. Environmental sampling for *Aspergillus* during building construction on a hospital site. J Hosp Infect, 1994;26:27-35.

Grossman ME, Fithian EC, Behrens C, Bissinger J, Fracaro M, Neuh C. Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children. J Am Acad Derm, 1985;12:313-318.

Gurwith M. Clinical efficacy of amphotericin B colloidal dispersion against infections caused by *Aspergillus* spp. Chemotherapy, 1999;45(Suppl I):34-38.

Harari S. Current strategies in the treatment of invasive *Aspergillus* infections in immunocompromised patients. Drugs, 1999;58(4):621-631.

Hay RJ. The prevention of invasive aspergillosis-a realistic goal? J Antimicrob Chemother, 1993;32:515-517.

Ikemoto H. Bronchopulmonary aspergillosis: Diagnosis and therapeutic considerations. Current Topics in Medical Mycology. In: Borgers M, Hay R, Rinaldi MG (eds). 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1992:64-87.

Lal-Khatri M, Stefanato CM, Benghazeil M et al. Cutaneous and paranasal aspergillosis in an immunocompetent patient. Int J Dermatol, 2000;39:846-858.

Large JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev, 1999;12(2):310-350.

Marr KA, Boeckh H, Carter RA et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infec Dis, 2004;39:797-802.

Mvint H. AmBisome: An overview of current use. Hosp Med, 1999;60(2):123-126.

Oestreicher JH, Bashour M, Jong R, Chiu B. *Aspergillus* mycetoma in a secondary hydroxyapatite orbital implant: A case report and literature review. Ophthalmology, 1999;106(5):987-991.

Rau WS. Aspergillus infections of the lung: Radiological signs. Mycoses, 1997;40(Suppl 2):25-32.

Regnard JF, Icard P, Nicolosi M et al. Aspergilloma: A series of 89 surgical cases. Ann Thorac Surg, 2000;69(3):898-903.

Richardson MD. *Aspergillus* and *Penicillium* species. In Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:281-382.

Roilides E, Farmaki E. Human immunodeficiency virus infection and cutaneous aspergillosis [editorial]. Arch Dermatol, 2000;136(3):412-414.

Sambatakou H, Dupont B, Lode H. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. Am J Med, 2006;119:527e17-24.

Schiraldi GF, Colombo MD, Harari S et al. Terbinafine in the treatment of non-immunocompressed compassionate cases of bronchopulmonary aspergillosis. Mycoses, 1998;39:5-12.

Van den Bergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: Invasive aspergillosis and the environment. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999;34(3):221-227.

Sección VI

Enfermedades por actinomicetos y bacterias

La actinomicosis, el actinomicetoma y la nocardiosis son enfermedades no relacionadas desde los puntos de vista etiológico, epidemiológico y terapéutico. La primera es un paramicetoma; la segunda, una enfermedad granulomatosa crónica y, la tercera, fundamentalmente una enfermedad sistémica. Hay confusión entre los clínicos y entre algunos autores al denominarlas indistintamente, cuando sólo por las siguientes razones se han estudiado juntas: los antecedentes históricos son comunes, así como la nomenclatura, y la imagen clínica y patológica puede ser similar.

24

Actinomicosis

En 1826, Leblanc describió osteosarcomas en el ganado vacuno, neoplasias quizá de origen actinomicótico. En 1845, van Langenbeck señaló la enfermedad en seres humanos, pero su trabajo se publicó 40 años después.

Se atribuye a Lebert la descripción en 1857 del primer caso en seres humanos. En 1875, Colin la describió en el conducto lacrimal y, sin cultivar el microorganismo, lo llamó *Streptothrix foersteri*. En 1876, Otto Bollinger, un veterinario, reconoció el padecimiento como parasitario y lo denominó "mandíbula gibosa". En 1877, Carlo O. Harz, un botánico, describió la enfermedad en el ganado vacuno y con base en el aspecto radiado del agente causal en el estudio histopatológico, lo denominó *Actinomyces bovis*; poco después Bollinger acuñó el término actinomicosis.

En 1878, Rivolta utilizó el nombre *Discomyces bovis*, pero después se retractó y dejó el anterior. En 1878, James Israel, un cirujano de Berlín, junto con Ponfick, describieron las actinomicosis en material de necropsia, comunicaron las características clínicas y anatomopatológicas en 38 pacientes y reconocieron la similitud con la enfermedad en animales.

En 1889, Bujwid fue el primero en obtener un cultivo. En 1891, Wolf e Israel publicaron una extensa revisión, señalaron la anaerobiosis del microorganismo causal e inoculaciones en conejos y cobayos (cuyos). En ese mismo año, Boscroem publicó sus investigaciones, generalizó el conocimiento del origen exógeno de la infección e identificó erróneamente un microorganismo aerobio como *A. bovis*; durante cerca de 40 años se perpetuó esta equivocación en los libros de texto; hoy se sabe que el aislamiento correspondió a *Streptomyces*. En 1896, Kruse propuso el nombre de *Actinomyces israelii* para el actinomiceto anaerobio.

En 1902, Lignieres y Spitz, en Argentina, describieron una enfermedad en el ganado que clínica y patológicamente mimetizaba la actinomicosis bovina, y el agente causal fue llamado en 1910 por Brumpt, *Actinobacillus lignieresii*. Ese año, Lord demostró *in vitro* el actinomiceto en amígdalas y dientes cariados de personas por lo demás sanas y propuso el origen endógeno de las enfermedades. En 1911, Mayer aisló *A. meyeri*. En 1920, Wilson y colaboradores aceptaron el género *Actinomyces*. En 1938, Cope recopiló 1 330 casos publicados hasta entonces y estableció las tres modalidades clínicas del proceso. En 1940, Erikson individualizó *Actinomyces bovis* para las cepas bovinas y *A. israelii* para las humanas. En 1944, Herrel y, en 1948, Nichols y Herrell introdujeron el tratamiento con penicilina. En 1944, Cornell y Schookhoff se refirieron a 68 casos de actinomicosis cardiaca documentados entre 1884 y esa fecha; en 1991 Fife y colaboradores describieron 19 casos adicionales de actinomicosis pericárdica estudiados de 1950 a esa fecha. En 1949, Bradshaw, un cirujano inglés, describió la presentación abdominal como una masa en la fosa iliaca derecha.

En 1959, Montgomery y Welton caracterizaron la forma cutánea primaria y, en 1973, Henderson describió la actinomicosis pelvicouterina por uso del dispositivo intrauterino (DIU). En 1998, en la Universidad de Bonn, Alemania, se comunicaron los datos clínicos y microbiológicos de 3 329 casos en seres humanos estudiados entre 1984 y 1995.

Sinonimia

Mandíbula gibosa o leñosa, leptotricosis, estreptotricosis.

Definición

Infección inflamatoria endógena polietiológica ocasionada por actinomicetos anaerobios, principalmente *Actinomyces israelii* en seres humanos y *A. bovis* en animales. Afecta la región cervicofacial, el tórax, el abdomen o la región genitoperineal; excepcionalmente es cutánea primaria, o diseminada. Se caracteriza por aumento de volumen, deformación de la región, abscesos y orificios fistulosos que drenan un exudado seropurulento en el que se encuentran los elementos parasitarios llamados "granos". La evolución es crónica, con afinidad por huesos y sensibilidad a los antibacterianos.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita; predomina fuera de los trópicos. La incidencia ha disminuido quizá por el uso indiscriminado de antibióticos y la mejor higiene bucodental. Hoy en día, los casos son esporádicos. Afecta cualquier edad, pero es infrecuente antes de los 10 años y después de los 70; el paciente más joven de 1.5 meses de edad y el más viejo de 89 años. Ocurre en ambos sexos, con predominio en mujeres de 3:1. En varones, se observa más a menudo de los 21 a 40 años de edad, y en mujeres, alrededor de los 11 a 30. No es contagiosa.

Predisponen la exodoncia o la cirugía dental o de otras localizaciones cercanas a focos de agentes causales; caries dental e higiene bucal deficiente; uso de DIU (con los de plástico se observa en 42%, y con los de cobre, en 2%), respecto del cual en un estudio ginecológico en Nueva York, se encontraron 31 casos y, al revisar la literatura, 63 entre 92 abscesos pélvicos; traumatismos accidentales, o cuerpos extraños.

En Estados Unidos, la incidencia en animales se calcula en 0.2 a 2%; se presenta en vacas, cabras, cerdos, caballos, perros y gatos; *A. viscosus* afecta perros y gatos, y *A. hordeovulneris* ocasiona actinomicosis canina.

Etiopatogenia

Se origina por actinomicetos anaerobios o microaerófilos de la familia Actinomycetaceae, que viven como endosaprófitos de las cavidades naturales de seres humanos y animales superiores, sobre todo de la cavidad bucal, caries, criptas amigdalinas y faringe o región ileocecal y vagina. Son organismos pleomórficos, grampositivos que pueden formar filamentos. Requieren nitrógeno para el crecimiento y la temperatura ideal es de 35 a 37°C con excepción de *A. humiferus* que crece a 30°C. La pared celular está constituida por peptidoglucanos, ácido murámico y ácidos grasos en cantidad variable, pero no contienen ácido diaminopimélico.

La tipificación de las cepas se hace por sus características quimiotaxonómicas. El principal agente, *A. israelii* (52%), cuenta con serotipos 1 y 2, y se aísla en 12 a 52% de los individuos sanos; le siguen en frecuencia: *A. viscosus* (40%), *A. naeslundii* (5%), *A. odontolyticus* (2%), *Propionibacterium propionicum* (*Arachnia propionica*) (2%), *Bifidobacterium* (*A. ericksonii*), *A. gerencseriae* (se separó de *A. israelii* en 1987), *A. meyeri* (1%); de este último se han registrado 26 casos.

También pueden observarse *Rothia dentocariosa*, *Corynebacterium matruchotii*, *A. hyovaginalis*, *A. neuii*, *A. georgiae*, *A. bernardiae*, *A. radingae*, *A. turicensis*, *A. suis*, *A. pyogenes*. *A. bovis* se aísla a partir de animales y sólo se ha demostrado una vez en seres humanos. Es la especie tipo, y el espectro de G + C en el contenido de ácido desoxirribonucleico (DNA) es de 55 a 71 mol%. Las relaciones filogenéticas de *Actinomyces* y otros actinomicetos se ha logrado gracias a las secuencias de 16S ácido ribonucleico ribosomal (rRNA).

Actinomyces bovis (Harz, 1877).
A. israelii ([Kruse] Lachner-Sandoval, 1898).
A. viscosus ([Howell, Jordan, Georg y Pine] Georg, Pine y Gerencser, 1969).
A. naeslundii (Thompson y Lovestedt, 1951).
A. odontolyticus (Batty, 1958).
A. meyeri ([Prevot] Cato, More, Mygaard, Holderman, 1982).
Propionibacterium propionicus (*Arachnia propionica*) ([Buchanan y Pine] Pine y Georg, 1969).
Rothia dentocariosa ([Onishi] Georg y Brown, 1967).

A estos actinomicetos se agregan bacterias, como estreptococos alfa y beta-hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae*, estafilococos coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus*, bacteroides y enterobacterias, *Haemophilus*, *Eikenella*, corinebacterias y *Gardnerella vaginalis*; también algunos anaerobios, como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, cuya participación no está bien definida; se cree son fuente de energía para el crecimiento de los actinomicetos. Esta flora concomitante es sinérgica, actúa como activador del proceso actinomicético oportunista, ampliando el poder invasor con enzimas agresivas, como hialuronidasa y toxinas.

El microorganismo penetra por la mucosa bucal luego de un traumatismo (cirugía o extracción dentaria); puede bastar un cepillado dental enérgico o mondarse los dientes con paja u otros vegetales. En las vías respiratorias, penetra por contigüidad o por inhalación. En el tubo digestivo entra por deglución y predispone a: apendicitis, intervenciones quirúrgicas o cuerpos extraños; la localización rectal puede ocurrir por extensión directa desde el colon, o ser primaria, a partir de un foco cervicofacial y un traumatismo anal.

Hay dudas en cuanto al mecanismo de entrada a la cavidad endometrial; se acepta como probable la vía ascendente y se considera que predispone el contacto bucogenital y los depósitos de carbonato de calcio en dispositivos intrauterinos de plástico; el riesgo de colonización aumenta después de dos años sin reemplazo. En inmunodeficientes puede haber diseminación. Después de penetrar, el microorganismo se acumula en colonias (granos) rodeadas de reacción de tipo Splendore-Hoeppli (cap. 5) debidas a una respuesta tipo antígeno-anticuerpo. Desde el punto de vista experimental, la enfermedad se reproduce más fácilmente si hay bacterias acompañantes.

Clasificación

Véase el cuadro 24-1.

Cuadro 24-1. Clasificación de la actinomicosis

Localizada	Cervicofacial Torácica Abdominal Pélvica Cutánea primaria
Diseminada	Por contigüidad Hematógena

Cuadro clínico

La incubación varía de una a cuatro semanas. La modalidad cervicofacial (97.6%) afecta la región maxilar y el cuello, suele ser unilateral y asimétrica; hay aumento de volumen, deformación de la región y fístulas que drenan exudado purulento (fig. 24-1). En ocasiones, aparecen abscesos y lesiones vegetantes (mandíbula gibosa o leñosa) (fig. 24-2). Puede haber dolor y causar trismo. En casos avanzados, afecta huesos. También hay presentaciones periapicales.

La modalidad torácica (1.3 a 20%) se ubica en cualquier región del tórax; puede haber síntomas de origen pulmonar, como fiebre, dolor, disnea, tos y expectoración persistente y hemoptoica; si se extiende a piel y huesos, se manifiesta por aumento de volumen, deformación de la región y fístulas con exudado seropurulento. Por contigüidad, quizá se encuentren también presentaciones cardiacas que en 70 a 80% afectan pericardio.

Las modalidades abdominal (ileocecal) y pélvica (0.7 a 25%) predominan en la región ileocecal, pero pueden localizarse en cualquier zona de la pared abdominal, así como en las regiones pélvica y perianal. Tal vez se acompañen de estreñimiento, náusea, vómito y simular apendicitis; la palpación permite delimitar una masa adherida a estructuras profundas. Muchas veces se diagnostica por la presencia de fístulas en las zonas correspondientes.

La presentación clínica de la forma pélvica es variable. La afección inicial del endometrio no origina síntomas. La mayoría presenta enfermedad inflamatoria pélvica y abscesos tuboováricos o masas intraabdominales que semejan neoplasias intestinales y dan lugar a cuadros obstructivos y, en ocasiones, a abscesos y fístu-

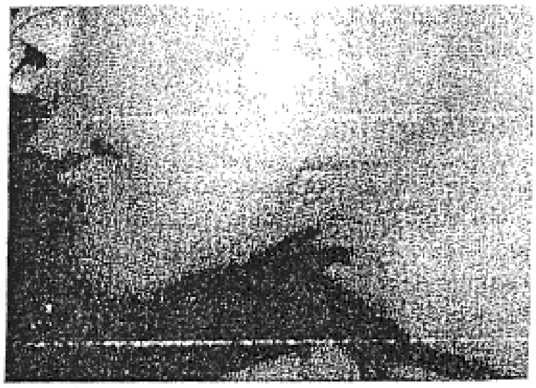


Fig. 24-1. Actinomicosis cervicofacial, lesión fistulosa.

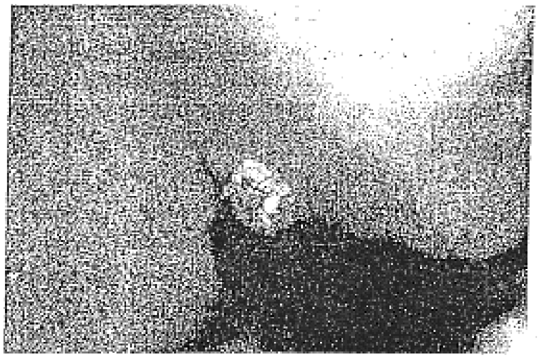


Fig. 24-2. Actinomicosis cervicofacial, lesión vegetante.

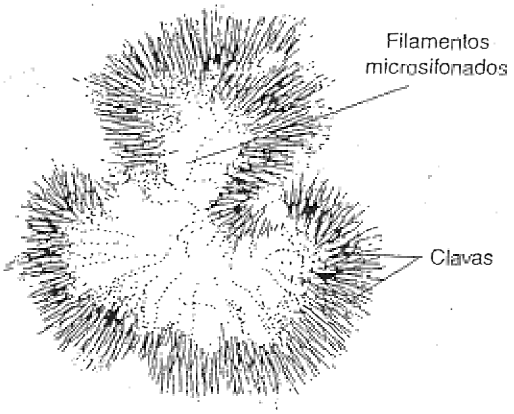


Fig. 24-3. Representación esquemática de un grano actinomicético.

las en la región pubiana; o quizás ocurra afección de cuello uterino y vagina.

La localización cutánea primaria es excepcional (0.3%); se ha registrado por mordedura de seres humanos. A últimas fechas, se han observado enfermos con placas infiltradas exclusivamente cutáneas en la región peribucal. Las formas diseminadas pueden depender de contigüidad y afectar aparato genitourinario, regiones inguinales, hígado y columna vertebral; hay presentaciones oculares que se inician por las vías lacrimales y dan lugar a dacriocanaliculitis y conjuntivitis, rara vez a queratitis. Por vía hematógena quizás haya diseminación a pulmones, huesos, cerebro o meninges (0.1%); en esta última localización, la principal manifestación es el absceso cerebral; son infrecuentes las modalidades miliares. La evolución es subaguda o crónica, con mortalidad de hasta 25%. Tal vez se detecte fiebre y ataque al estado general.

En animales, afecta sobre todo la mandíbula; hay aumento de volumen y fístulas; se puede extender a maxilar superior, lengua y tejidos vecinos, piel, tejido celular y ganglios. La muerte puede deberse a obstrucción del tubo digestivo y las vías respiratorias.

Estudio micológico

El examen directo del esputo o el exudado se realiza con solución salina o yodopovidona (Lugol). Se observan los elementos parasitarios o los granos (gránulos de azufre) (fig. 24-3); éstos son pequeños, lobulados, blandos y blancos amarillentos; miden 30 micras a 3 mm (50 a 300 micras en promedio); están constituidos por finos filamentos menores de una micra de diámetro y rodeados por clavas de gran tamaño (fig. 24-4). Los filamentos, elementos cocoides y bacilares que constituyen el grano, son grampositivos; también se puede utilizar Papanicolaou. Con tinción de Ziehl-Neelsen no son resistentes al ácido (no-AAR) (fig. 24-5). Se puede practicar punción transcutánea, aspiración con aguja fina o biopsia por endoscopia.

Para llevar a cabo el cultivo, que es difícil, si es posible se recomienda lavar antes los granos varias veces con agua estéril. Las muestras se deben sembrar inmediatamente y si se transportan, puede hacerse en medio de Stewart. Se debe sembrar en medios para anaerobios, como gelosa vertical de Emmons, tioglicolato de sodio, infusión de agar cerebro-corazón y de Brewer; en algunos lugares, se utiliza agar nutritivo con CO_2, o medios semisintéticos.

Es mejor el cultivo a 30 o 37°C, en atmósfera de CO_2, según el método tradicional de Fortner.

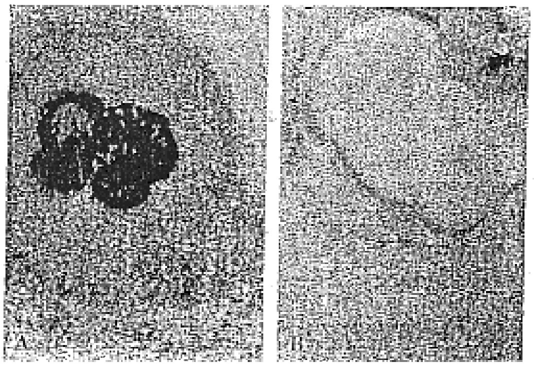


Fig. 24-4. *A. israelii*, dos aspectos del grano al examen directo.

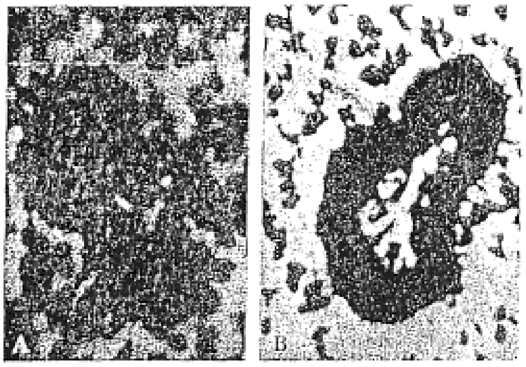


Fig. 24-5. *A. israelii* en cortes histológicos. *A,* tinción de Gram; *B,* con Ziehl-Neelsen no es acidorresistente.

Los cultivos deben vigilarse cada dos a tres días, sin modificar las condiciones de anaerobiosis. Las colonias crecen en cuatro a seis días, son profundas o están suspendidas en el medio, son pequeñas, blanquecinas o amarillentas (fig. 24-6); al principio tienen forma de araña, son redondeadas o como en granos de arena; pueden ser grandes y los filamentos, cortos o largos. Las colonias de *A. israelii* son rugosas, con aspecto "de molar"; las de *Propionibacterium* (*Arachnia*) tienen forma de araña, y las de *A. bovis* son granulares y convexas; las colonias de *A. naeslundi, A. viscosus* y *A. gerencseriae* son convexas y lisas, y *A. hyovaginalis, A. nevii, A. bernardiae, A. radingae* y *A. turicensis* dan colonias planas o poco convexas; *A. odontolyticus* tiene un aspecto metálico que se torna marrón rojizo cuando se incuba en agar sangre. Al examen microscópico, se observan filamentos delgados grampositivos, ramificados o fragmentados en elementos bacilares o cocoides (cuadro 24-2).

Actinomyces israelii es un microorganismo anaerobio o microaerófilo; no hidroliza almidón ni gelatina, es negativo para catalasa, fermenta carbohidratos (glucosa) generalmente con producción de ácido (fórmico, acético, láctico y succínico) mas no de gas, y reduce el nitrato (cuadro 24-2).

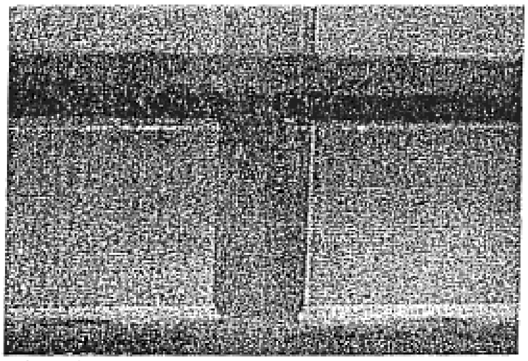


Fig. 24-6. Colonias de *Actinomyces* y *Streptococcus* en tioglicolato.

Es útil el cultivo en caldo de carne glucosado para examen en cromatografía líquida, pues la curva de succinato es característica de *Actinomyces.*

La enfermedad experimental en cricetos (hámsteres) y ratones es difícil de lograr y cuando se consigue es limitada y benigna.

Para cultivar la flora concomitante, conviene sembrar bajo aerobiosis en infusión de agar cerebro-corazón, agar chocolate, agar bilis-gentamicina, así como en soya tripticasa con bacitracina y vancomicina. En infecciones genitales femeninas relacionadas con DIU, además de *Actinomyces* es factible aislar otros anaerobios, como *Eubacterium nodatum.*

Datos histopatológicos

Se encuentra un granuloma crónico con neutrófilos, linfocitos, plasmocitos y, en ocasiones, células epitelioides y gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño; en etapas tardías, hay fibrosis. Con la tinción ordinaria de hematoxilina y eosina, pueden encontrarse granos multilobulados, basófilos o ambófilos con clavas; en gran porcentaje, se detecta este material eosinófilo que rodea el grano (fenómeno de Splendore-Hoeppli). Los granos miden 30 a 400 micras de diámetro y están constituidos por filamentos delgados de menos de 1 micra de diámetro o elementos cocoides; son grampositivos, por lo que también se observan con tinciones de Gram, Giemsa o Brown-Brenn (fig. 24-5). Las tinciones de PAS (ácido peryódico de Schiff) o de Gomori-Grocott permiten observar mejor los filamentos microsifonados. No son acidorresistentes con coloración de Ziehl-Neelsen (fig. 24-5).

Datos de laboratorio

En ocasiones hay anemia, leucocitosis y sedimentación eritrocítica acelerada. Las pruebas séricas no tienen utilidad práctica por no estar bien estandarizadas y porque no siempre es fácil la correlación clínica con los títulos de anticuerpos aglutinantes, precipitantes o fijadores del complemento; parecen más útiles las técnicas

Cuadro 24-2. Características principales de actinomicetos que causan actinomicosis

	A. bovis	*A. israelii*	*A. viscosus*	*A. meyeri*	*A. odontolyticus*	*A. naeslundi*	*A. propionica*	*B. dentium*
Aerobios	V	V	V	V	V	V	V	–
Anaerobios	+	+	±	+	+	+	+	+
Catalasa	–	–	+	–	–	–	–	–
Flora animal	+	+	+	0	0	–	–	–
Flora humana	–	+	+	+	+	+	+	+
FERMENTAN								
Arabinosa	?	V	–	V	V	+	–	A
Glucosa	A	A	A	A	A	A	A	A
Manitol	–	V	–	–	–	–	A	V
Xilosa	A/V	A	–	A	V	–	V	A
Ribosa	0	A	V	A	V	V	V	A
Lactosa	A	+	+	A	+	+	A	A
Sacarosa	A	A	A	A	+	+	A	A
REDUCCIÓN DE:				–				
Nitrato	+	V	+	–	+	+	+	–
HIDRÓLISIS								
Almidón	+	–	–	–	–	–	–	+
Gelatina	–	–	–	–				
MORFOLOGÍA MICROSCÓPICA DE LA COLONIA	Ramificado, difteroide; casi nunca filamentoso	Bastones, ramificaciones, casi nunca filamentosos	Cocoides, difteroides			Ramificaciones, bastones, difteroides, irregulares	Ramificaciones, filamentosos	Difteroides, cocoides, bifurcaciones terminales

+ = positivo; – = negativo; 0 = se desconoce; ± = casi siempre son negativos; V = variable; A = ácido.

enzimáticas o de anticuerpos fluorescentes; se han perfeccionado la inmunodifusión, la inmunoelectroforesis, el Western blotting, rocket-inmunoelectroforesis y la inmunoelectroforesis cruzada; se usan ahora para la identificación pruebas fenotípicas y comerciales, como rapID, ANAII y API-ZYM. También se practican pruebas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), sondas de DNA (Gen-Probe), así como el polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

En las radiografías es posible hallar osteoartritis maxilotemporal, espondiloartritis, lesiones apicales dentarias, lesiones osteolíticas, quistes o geodos (fig. 24-7). En pulmones, las lesiones suelen afectar los lóbulos inferiores y los hilios; se presentan áreas de consolidación con zonas de rarefacción, la imagen puede ser neumónica, cavitada o de derrame pleural. La tomografía axial computadorizada quizá sea útil, pero no es definitiva. También se utiliza broncoscopia fibróptica, colonoscopia, ultrasonografía transabdominal, sialografía, resonancia magnética y electrocardiografía.

Diagnóstico diferencial

En la modalidad cervicofacial, el diagnóstico se lleva a cabo con abscesos piógenos, absceso apical fistulizado, tuberculosis colicuativa, paracoccidioidomicosis (fig. 18-6, cap. 18), coccidioidomicosis (fig. 16-8, cap. 16), osteomielitis, micetoma (figs. 12-6 y 12-13, cap. 12) y botriomicosis. La forma torácica, con tuberculosis pulmonar y ósea, nocardiosis, micosis sistémicas, abscesos pulmonares, bronquiectasias y cáncer pulmonar. Las presentaciones abdominales y genitoperineales, con amibiasis intestinal, absceso hepático, enfermedad de Crohn, salpingitis, pielonefritis, sífilis tardía, tumores malignos abdominales e hidrosadenitis o fístulas o micetomas perianales e inguinales (fig. 12-7, cap. 12); ante apendicitis con exploración física y datos de laboratorio poco claros, es necesario descartar actinomicosis por histopatología. Se debe ser muy cauto en la interpretación de un examen positivo, pues los actinomicetos causales forman parte de la flora normal en la boca y en la vagina.

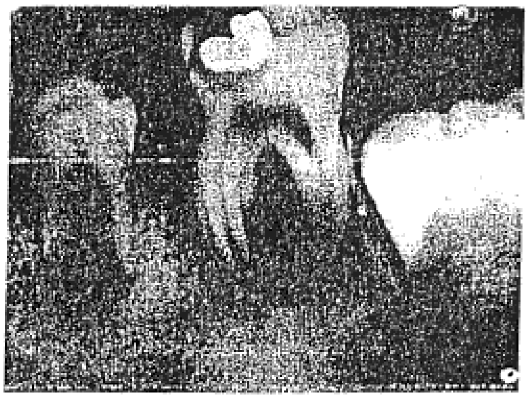


Fig. 24-7. Actinomicosis. Lesiones apicales con engrosamiento de ligamentos.

En el estudio microscópico, ha de distinguirse de otros granos actinomicéticos (fig. 12-18, cap. 12) y de granos bacterianos de botriomicosis (figs. 26-2 y 26-3, cap. 26); también de seudogranos que se forman alrededor de hongos, bacterias, parásitos o cuerpos extraños.

Complicaciones

Infección bacteriana agregada; diseminación linfática o hematógena, especialmente en inmunodeficientes.

Tratamiento

El antibiótico más adecuado es la penicilina. Puede utilizarse penicilina procaínica, 800 000 U/día hasta la remisión del cuadro; después penicilina benzatínica, 1 millón 200 mil U cada ocho días hasta completar 50 a 120 millones.

También puede proporcionarse penicilina sódica cristalina por venoclisis, 10 a 12 millones al día por 20 a 45 días. En general, se recomiendan tratamientos a largo plazo durante 6 a 18 meses para evitar recurrencias.

Cuando hay alergia a la penicilina, es posible usar sulfametoxipiridazina, 500 mg a 1 g/día o trimetoprim con sulfametoxazol, 80/400 mg, dos tabletas al día durante varios meses hasta la curación completa; eritromicina, tetraciclinas o ampicilina, 2 g, o minociclina, 200 mg/día, varias semanas. También se ha encontrado sensibilidad a cloranfenicol, estreptomicina, rifampicina, tetraciclina, isoniazida, clindamicina, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina y sulbactam, lincomicina y las cefalosporinas, cefalotina, cefuroxima, cefaloxidina y quinolonas.

En estudios *in vitro*, no hay respuesta adecuada con lactámicos beta, oxacilina, dicloxacilina, cefalexina, metronidazol y aminoglucósidos; la hay moderada con tetraciclinas, cloranfenicol y, generalmente, se presenta resistencia a aminoglucósidos, antibióticos peptídicos y metronidazol. Es eficaz el tratamiento con imipenem-cilastatina parenteral por cuatro semanas, dos semanas por vía intravenosa (IV) a razón de 500 mg con intervalos de ocho horas y dos semanas por vía intramuscular (IM), 500 mg cada 12 horas.

Si es posible, se recomienda drenado o desbridamiento quirúrgico, previa utilización de tratamiento médico; en casos resistentes, quizá sea conveniente la resección quirúrgica y, en presentaciones genitales, se ha considerado indispensable retirar el dispositivo intrauterino, aunque recientemente se prefiere no hacerlo salvo que haya signos de infección. También se ha utilizado la oxigenación hiperbárica.

Pronóstico

Benigno en modalidades localizadas; sin tratamiento, la enfermedad es crónica, con periodos de exacerbación. En presentaciones viscerales, la mortalidad es de 10 a 87%; las cerebrales son letales.

Prevención

Higiene dental adecuada. Cambio periódico de DIU; es preferible el dispositivo de cobre.

Bibliografía

Antonelli D, Kustrup JF Jr. Large bowel obstruction due to intrauterine device: Associated pelvic inflammatory disease. Am Surg, 1999;65(12):1165-1166.

Apotheloz C, Regamey C. Disseminated infection due to *Actinomyces meyeri*: Case report and review. Clin Infect, Dis 1996;22(4):621-625.

Bowden GHW. Actinomycosis. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 2. 9th ed. London: Arnold, 1998:446-462.

Bowden GHW, Jonson J, Schachtele J. Characterization of *Actinomyces* with genomic DNA fingerprints and rRNA gene probes. J Dent Res, 1993;72:1171-1179.

Chandler FW, Kaplan W, Aiello L. Histopathology of mycotic diseases. London: Wolf Medical Publications, 1980:26-29.

Fiorino AS. Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. Obstet Gynecol, 1996;87(1):142-9.

Grigoriu D, Delacrétaz J. Actinomycose perianale primitive. Ann Derm Syph, 1981;108:59.

Kim J, Han D, Lee H et al. Diagnosis and partial treatment of actinomycosis by colonoscopic biopsy. Gastrointest Endosc, 2004;60(1):162-164

Lida T, Takushima A, Asato H et al. Extensive actinomycosis of the face requiring radical resection and facial nerve reconstruction. J Plast Recons Surg & Aesth Surg, 2006;59:1372-1376.

Lippes J. Pelvic actinomycosis: A review and preliminary look at prevalence. Am J Obstet Gynecol, 1999;180(2 Pt 1):265-269.

Peters GL, Davies RA, Veinor JP et al. Cardiac actinomycosis: An unusual cause of intracardiac mass. J Am Soc Echocardiogr, 2006;19.

Quercia R, Bani-Sandr F, Cortez A et al. Genital tract actinomycosis caused by *Actinomyces israelii*. Med Malad Infect, 2006;36:393-395.

Querol I, Cerda MP, Navarro M et al. Actinomicosis cutáneas atípicas. Actas Dermo-Sif, 1990;81(3):157-161.

Rippon JW. Medical mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. Philadelphia: WB Saunders, 1988:30-52.

Rosales A, Bonifaz A. Actinomicosis. Revisión. Dermatología DCMQ, 2005;3 (S1):200-210.

Sakellariou PL. Periapical actinomycosis: Report of a case and review of the literature. Endod Dent Traumatol, 1996;12(3):151-154.

Santidrian V, Belmar JM, Verdejo J et al. Actinomicosis cutánea diseminada sin foco primario. Actas Dermo-Sif, 1989;80(11):815-817.

Schall KP. Actinomycosis, *Actinobacillus* and related diseases. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 2. 9th ed. London: Arnold, 1998:777-798.

Vazquez AM, Marti C, Renaga I, Salavert A. Actinomycosis of the tongue associated with human immunodeficiency virus infection: Case report. J Oral Maxillofac Surg, 1997;55(8):879-881.

Warren NG. Actinomycosis, nocardiosis and actinomycetoma. Dermatol Clin, 1996;14(1):85-95.

Yeguez JF, Martínez SA, Sands LR, Hellinger MD. Pelvic actinomycosis presenting as malignant large bowel obstruction: A case report and a review of the literature. Am Surg, 2000;66(1):85-90.

Yew WW, Wong PC, Lee J et al. Report of eight cases of pulmonary actinomycosis and their treatment with imipenem-cilastatin. Monaldi Arch Chest Dis, 1999;54(2):126-129.

Yigiter M, Kiyici H, Arda IS et al. Actinomycosis: A differential diagnosis for appendicitis. A case report and review of the literature. J Pediatr Surg, 2007;42:E23-E26.

Zitsch RP, Bothwell M. Actinomycosis: A potential complication of head and neck surgery. Am J Otolaryngol, 1999;20(4):260-262.

25

Nocardiosis

En 1888, Nocard publicó en Francia la descripción de *Streptothrix farcinica*, actinomiceto aerobio que ocasionaba una enfermedad linfática en el ganado (*farcin du boeuf*) en Guadalupe. En 1889, Trevisan, en honor de Nocard, creó el género *Nocardia* e hizo una descripción incompleta de *N. farcinica* como la especie tipo, que según los conocimientos actuales corresponde a *N. asteroides.* En 1890, Eppinger describió por vez primera la nocardiosis en seres humanos; identificó hifas en el pus de un paciente con lesiones miliares en pulmón y abscesos cerebrales, y llamó al microorganismo aislado *Cladothrix asteroides.* En 1895, Blanchard le denominó *N. asteroides.*

En 1921, Henrici y Gardner aceptaron como verdaderos sólo 26 casos, pues en la literatura médica y veterinaria era muy frecuente la confusión con actinomicosis. En 1943, Waksman y Henrici diferenciaron *N. asteroides* de otros actinomicetos. En 1944, se introdujo el tratamiento con sulfonamidas. En 1946, Kirby y MacNaught; en 1957, Ballenger y Goldring y, en 1961, Murray y colaboradores, añadieron 32, 95 y 6 nuevos casos, respectivamente. En 1968, Magnusson y Mariat y, en 1975, Holm, demostraron que *N. farcinica* origina nocardiosis pulmonar en seres humanos; en Alemania esta variedad se considera como la más frecuente.

Sinonimia

Seudotuberculosis.

Definición

Enfermedad causada por actinomicetos aerobios, como *Nocardia asteroides* y *N. otitidis-caviarum* (*N. caviae*), que actúan como oportunistas, o por *N. brasiliensis*, que se desempeña como patógeno primario. Se adquiere por inhalación y, en pulmones, origina infección subclínica o neumónica. Puede diseminarse al sistema nervioso central, piel u otros órganos.

Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita en incremento constante. En Estados Unidos, se calculan 1 000 casos por año; en Francia, 250 casos y, en Alemania, 50 a 100. En México, origina 2% de las micosis pulmonares. Aparece a cualquier edad, principalmente de los 30 a los 50 años. Se observa en ambos sexos, predomina en varones, con relación de 3:1. Afecta a cualquier grupo étnico. Se presenta en individuos sanos o es favorecida por uso de medicamentos que deprimen la inmunidad, como citotóxicos y glucocorticoides; enfermedades debilitantes, como leucemia y linfomas; trasplantes y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

En ocasiones, se observa la transmisión de persona a persona, pues han surgido epidemias en unidades de trasplante renal; en estos individuos, ocasiona 87% de las muertes y, en sujetos con cáncer, 14%. *Nocardia farcinica* se asocia a mortalidad más alta. Se han informado 36 casos de sepsis bacteriana cuyo factor de riesgo abarcó cuerpos extraños intravasculares y mortalidad de 50%.

Se han informado 32 casos en relación con lupus sistémico, causados fundamentalmente por *Nocardia asteroides* y con afección pulmonar (81%) y de sistema nervioso central (SNC) (13%), y mortalidad alta especialmente en los últimos pacientes.

No hay distribución geográfica definida; en países no tropicales, se consideran más frecuentes *N. asteroides*, *N. farcinica* y *N. nova* y, en naciones tropicales, *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum* y *N. transvalensis*. En Estados Unidos, la enfermedad se observa con relativa frecuencia y *N. brasiliensis* se aísla a partir del ambiente de manera esporádica; en cambio, en Latinoamérica el actinomiceto se aísla a menudo del suelo, pero la enfermedad es infrecuente y no afecta a campesinos, en quienes se presenta micetoma. Aunque la fuente original de especies de *Nocardia* se desconoce, está presente en pequeñas partículas de polvo, pues cuando se desinfectan las unidades de trasplantes con formol, se detienen los brotes epidémicos.

Otras fuentes posibles de contaminación comprenden otros pacientes, el personal médico y el ambiente hospitalario.

Etiopatogenia

Los agentes causales pertenecen al género *Nocardia* que se ha definido muy ampliamente por sus propiedades quimiotaxonómicas y se aceptan, en el mismo, 11 especies con las siguientes características: compuesto peptidoglucano con *N*-acetilglucosamina y ácido meso-diaminopimélico; fracción polisacárida de la pared con arabinosa y galactosa; patrón fosfolípido; perfil de ácidos grasos; ácidos micólicos y fracción de quinona isoprenoide. El microorganismo causal más frecuente es *N. asteroides* (*N. sebivorans*) (90 a 96%); por su poco poder patógeno, ésta y *N. otitidiscaviarum* (*N. caviae*) (3%) se consideran oportunistas; en cambio, *N. brasiliensis* (7%), por su mayor virulencia, es patógeno primario (cap. 12) y se relaciona más con la modalidad cutánea primaria. La virulencia parece depender del contenido de la pared celular. Estos actinomicetos aerobios viven como saprófitos en el suelo, el agua y, transitoriamente, en la flora normal de la tráquea, los bronquios o la piel.

Género *Nocardia* (Trevisan, 1889).
N. asteroides ([Eppinger, 1891] Blanchard, 1895).
N. brasiliensis ([Lindenberg, 1909] Castellani Chalmers, 1913).
N. otitidis-caviarum (N. caviae) ([Erickson] Gordon y Mihn, 1962).
N. pseudobrasiliensis (Ruimy y cols., 1996).
N. transvalensis.
N. farcinica.
N. nova.
N. seriolae.
N. carnae.
N. vaccinii.
N. brevicatena (fig. 25-1).

Recientemente, *N. farcinica* y *N. nova*, se incluían en *N. asteroides*, ahora por taxonomía numérica y biología molecular se separan de *N. asteroides sensu stricto*. *Nocardia* vive en el ambiente y algunas especies realizan funciones de gran importancia ecológica pues tienen la habilidad de romper hidrocarburos de cadena lar-

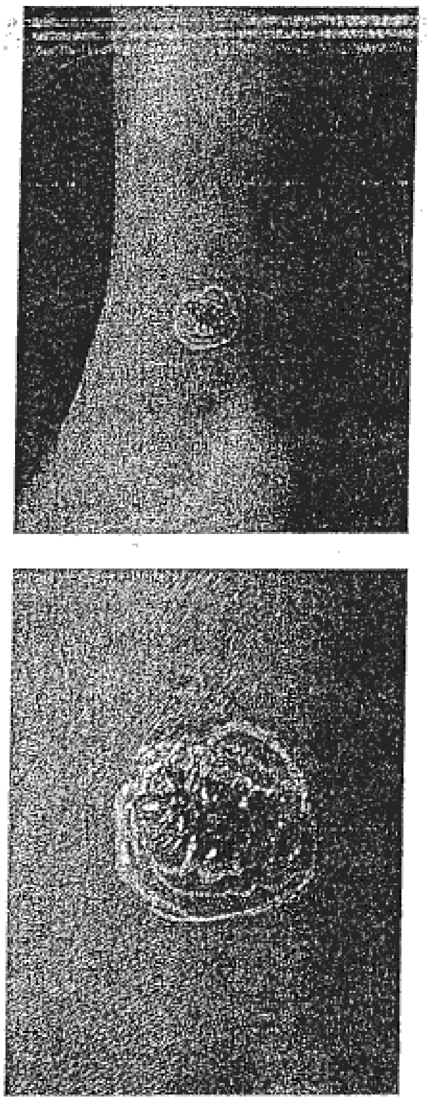


Fig. 25-1. Nocardiosis primaria cutánea.

ga, parafina, asfalto y diesel. En seres humanos, estos microorganismos se comportan en esencia como oportunistas. Por la presencia en brotes en unidades de trasplantes, se ha sugerido el contagio o la transmisión por el aire.

El microorganismo penetra por inhalación y suscita enfermedad pulmonar. Puede diseminarse por vía hematógena y afectar principalmente el sistema nervioso. La ingestión de las esporas o la deglución del esputo da pie a la localización gastrointestinal, y la inoculación cutánea primaria tiene lugar por un traumatismo y contacto con el suelo.

La inmunidad a la infección es alta; hay poca respuesta del huésped; se forma una reacción supurativa y, en ocasiones, granulomatosa.

En 60% de los enfermos se encuentran factores predisponentes; se sospecha deficiencia inmunitaria en 30%, en especial trasplante de órganos (2.6%); estos pacientes presentan modalidades invasoras; la frecuencia es más alta en quienes usan azatioprina-prednisona que en aquéllos con ciclosporina A-prednisona.

En los pacientes con SIDA, la presentación pulmonar aparece en 70% y la extrapulmonar en 30%, con mortalidad muy alta; se ha ubicado incluso en quienes toman trimetoprim con sulfametoxazol dos veces por semana como profiláctico contra *P. jirovecii*. En 20%, se presenta en inmunocompetentes; si estos últimos son niños, causa enfermedad localizada.

Clasificación

Pulmonar.
Diseminada (SNC u otros órganos).
Cutánea primaria.

Cuadro clínico

Las manifestaciones son principalmente pulmonares (75%); hay síntomas de neumonía aguda o crónica. Al inicio ocurre disnea, tos seca y después expectoración hemoptoica; se presenta fiebre alta de 38 a 41°C, sudación, escalofrío, anorexia, ataque al estado general y reducción de peso. En alrededor de 8%, se observa extensión a pleura y pared torácica.

La diseminación a SNC (27%) origina abscesos cerebrales y poca afección meníngea; se manifiesta por cefalea, letargo, crisis convulsivas, trastornos sensitivos periféricos, rigidez de nuca, confusión, afasia, temblores y paresias.

La extensión a piel (9%) da lugar a nódulos, abscesos y fístulas. También afecta riñones y después hígado (3%), ganglios (3%), preferentemente cervicales y axilares; bazo, corazón y glándulas suprarrenales, y casi nunca huesos y ojos.

La presentación cutánea primaria es excepcional; es consecutiva a un traumatismo o picadura de insecto. Se manifiesta por pústulas y celulitis en el sitio de la inoculación y gomas linfangíticos y adenopatía; rara vez se presentan gomas hematógenos.

En animales afecta maxilar inferior, ganglios linfáticos y tubo digestivo; en vacas, produce mastitis y abortos.

Estudio micológico

Para recolectar el esputo, se prefiere el primero de la mañana, luego de aseo de boca y dientes. Aunque no es necesario, el esputo, el pus o el tejido se puede digerir, concentrar y centrifugar, tras lo cual se coloca cuatro horas en fosfato trisódico al 3%.

El frotis teñido con azul de metileno o de Gram muestra filamentos grampositivos de 1 micra de diámetro, largos, con ramificaciones espaciadas y en ángulo recto, así como elementos bacilares y, a veces, seudogranos.

Con tinción de Ziehl-Neelsen, los filamentos muestran resistencia a ácido; esta tinción puede modificarse al usar una solución acuosa de ácido sulfúrico al 0.5% en lugar de alcohol-ácido (Kinyoun).

El diagnóstico se confirma mediante cultivo, el cual se realiza en los medios habituales, como agar glucosado de Sabouraud sin antibióticos antibacterianos y a la temperatura ambiente (figs. 12-29 y 12-35, cap. 12). También se desarrolla en medio de Bennett, infusión de cerebro-corazón, en medios para micobacterias, como el de Löwenstein-Jensen y bajo anaerobiosis. El crecimiento óptimo ocurre a 30 o 37°C. La resistencia a lisozima es una característica de *Nocardia*. Con excepción de *N. brasiliensis*, sobreviven a temperaturas de 8 a 50 grados centígrados.

Las colonias de *N. asteroides* son cremosas y lisas o de aspecto céreo, plegadas y cubiertas de micelio aterciopelado; son de color blanco o beige, rosado, salmón o anaranjado. Despiden

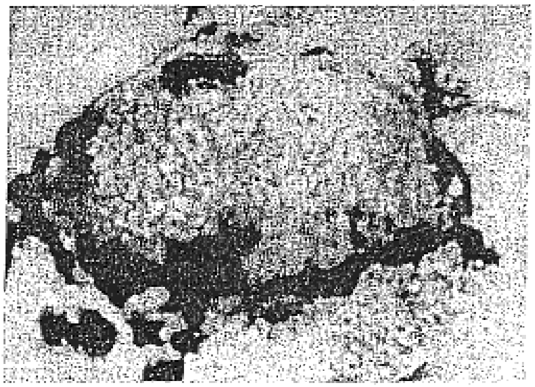


Fig. 25-2. Células fagocitando *N. asteroides*, parcialmente AAR.

un olor característico a humedad o moho. En dos a tres semanas, miden 5 a 10 mm, son blanquecinas o rosadas, a veces grisáceas y producen un pigmento ligeramente café (marrón) (fig. 12-35, cap. 12).

El estudio microscópico muestra elementos cocoides y bacilares, cadenas de esporas y, con menor frecuencia, filamentos de menos de una micra de diámetro. Se observa resistencia parcial a ácido (AAR) (fig. 25-2). No hidroliza caseína, tirosina ni xantina, resiste a lisozima y no crece en gelatina. *Nocardia caviae* es similar, pero hidroliza xantina (cuadro 12-5, cap. 12).

Las características de las diferentes especies de *Nocardia* se anotan en el cuadro 12-4 (cap. 12), y algunas características generales de los actinomicetos, en los cuadros 2-1 y 2-2 (cap. 2) y las figuras 2-2 a 2-4 (cap. 2).

Para producir la enfermedad experimental, se utilizan cricetos (hámsteres), que se inoculan por vía intraperitoneal; se generan abscesos; el ratón se usa como modelo para la presentación pulmonar.

Datos histopatológicos

Se observan abscesos constituidos por polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas y necrosis central, con algún grado de fibrosis. Casi nunca se produce un verdadero granuloma con células gigantes tipo Langhans y necrosis caseosa. Rara vez se observa citofagocitosis.

Se requieren tinciones de Gram, Brown-Brenn o MacCallum-Goodpasture para poner de manifiesto los filamentos ramificados o los elementos bacilares o cocoides; en ocasiones, llegan a observarse seudogranos; también se puede emplear tinción de Gomori-Grocott (fig. 25-3). Con la de Fite-Faraco, muestra resistencia parcial a ácido (AAR) (fig. 25-2).

Datos de laboratorio

Es posible encontrar anemia y leucocitosis, así como aumento de la sedimentación eritrocítica y de las globulinas séricas. No se practican de manera sistemática estudios séricos por las dificultades para interpretar el significado de los anticuerpos aglutinantes y fijadores del complemento; también se llevan a cabo prueba de ELISA (inmunoabsorbente enzimática) e *inmunoblot*; no está demostrada la utilidad de la intradermorreacción con nocardina y asteroidina.

El antígeno más prometedor para el diagnóstico es una proteína específica de 54 kDa que puede demostrarse mediante anticuerpos monoclonales; se ha perfeccionado un método convencional sólido con ELISA basado en dos antígenos inmunodominantes.

Mediante radiografía de tórax, se demuestra en pulmones afección de vértices, hilios y regiones basales; las imágenes son variadas: nódulos, zonas de consolidación, neumonía, adenopatías mediastínicas, cavitación, así como engrosamiento y derrame pleurales; en cráneo, puede haber lesiones osteolíticas. En ocasiones, resulta útil broncoscopia fibróptica y tomografía computarizada.

La diversidad genética de *Nocardia* no es bien conocida. Utilizando el análisis de poli-

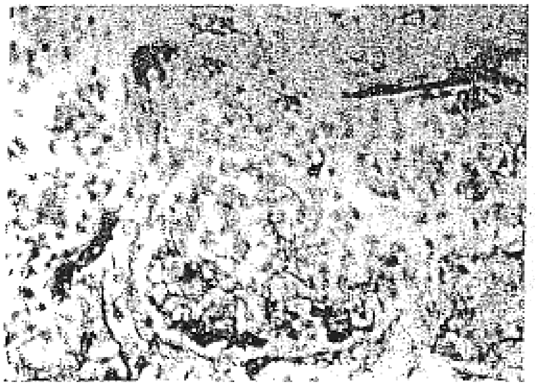


Fig. 25-3. Nocardiosis, filamentos microsifonados con tinción de Gomori-Grocott.

morfismo del ácido desoxirribonucleico (DNA) amplificado con cebadores arbitrarios (RAPD), se ha podido conocer si las cepas en los episodios de nocardiosis son las mismas y también si son similares respecto de otros pacientes.

En una epidemia nosocomial de tres casos con análisis RAPD y patrones de restricción de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) (*rihotyping*), no se encontraron claras diferencias con el segundo, en cambio, con el primero, se halló un solo patrón para las especies relacionadas. También se ha usado la reacción en cadena de polimerasa (PCR) junto con análisis de restricción de endonucleasas de PCR para la separación de *Nocardia*.

Diagnóstico diferencial

Tuberculosis pulmonar, abscesos pulmonares bacterianos, carcinoma broncógeno o cerebral, blastomicosis, coccidioidomicosis (fig. 16-5, cap. 16), paracoccidioidomicosis (fig. 18-2, cap. 18), histoplasmosis (fig. 17-3, cap. 17), criptococosis, aspergilosis pulmonar (fig. 23-1, cap. 23), osteomielitis, micetoma (fig. 12-9, cap. 12), actinomicosis y botriomicosis. Estos tres últimos padecimientos se confunden con nocardiosis cutánea primaria en ausencia de granos. En la modalidad pulmonar y en la sistémica, quizá no haya fiebre ni manifestaciones hemáticas.

Las colonias de *N. asteroides* inicialmente se confunden con micobacterias.

En el estudio microscópico debe diferenciarse de *Actinomyces* (no AAR) (fig. 24-5) y de micobacterias.

Complicaciones

En sí es una complicación, sobre todo en inmunodeficientes.

Tratamiento

Los fármacos más adecuados son las sulfonamidas; se recomiendan sus valoraciones séricas. Se proporciona sulfadiazina, 4 a 6 g/día; trimetoprim con sulfametoxazol, 160 a 240/800 a 1 600 mg/día por lo menos de tres a seis meses y en inmunosupresión hasta un año; este medicamento combinado con doxiciclina o cefuroxima ha mostrado mayor eficacia. También puede usarse minociclina, 200 a 600 mg/día; ampicilina, 1 a 6 g/día, o eritromicina, 1 a 3 g/día, o claritromicina, 500 mg dos veces al día por tres meses; así como ceftriazona, minociclina y linezolid. Se recomienda combinar el tratamiento con amikacina, 500 mg por vía parenteral cada 12 horas, por lo menos durante tres semanas. También se recomienda amoxicilina con ácido clavulánico, imipenem, netilmicina y ceftriazona y otras cefalosporinas de tercera generación. En modalidades diseminadas y de sistema nervioso central, se recomienda durante las primeras seis semanas la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol con amikacina e imipenem.

Nocardia transvalensis presenta más resistencia a antimicrobianos, con inclusión de amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina, doxiciclina, eritromicina, fosfomicina, pefloxacina y cefalosporinas de segunda generación. Si es posible, se recomiendan pruebas de sensibilidad a antimicrobianos con discos de difusión o métodos de dilución y microdilución. Conviene practicar a la vez extirpación o drenado quirúrgico.

Pronóstico

Es malo, empeora si hay diseminación. Ante afección del sistema nervioso central, la mortalidad es de 40 a 50%.

Bibliografía

Angelika J, Hans-Jurgen G, Uwe-Frithjof H. Primary cutaneous nocardiosis in a husband and wife. J Am Acad Dermatol, 1999;41(2 Pt 2):338-340.

Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG. Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. Clin Infect Dis, 1993;16(4):505-512.

Bhave AA, Thirunavukkarasu K, Gottlieb DJ, Bradstock K. Disseminated nocardiosis in a bone marrow transplant recipient with chronic GVHD. Bone Marrow Transplant, 1999;23(5):519-521.

Exmelin L, Malbruny B, Vergnaud M, Prosvost F, Boiron P, Morel C. Molecular study of nosocomial nocardiosis outbreak involving heart transplant recipients. J Clin Microbiol, 1996;34(4):1014-1016.

Farina C, Boiron P, Goglio A, Provost E. Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992. Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis. Scand J Infect Dis, 1995;27(1):23-27.

Guedes-Baldi B, Cruz-Santana AN, Takagaki TY. Pulmonary and cutaneous nocardiosis in a patient treated with corticosteroids. J Bras Pneumol, 2006;32(6):592-595.

Kontoyiannis DP, Ruoff K, Hooper DC. *Nocardia* bacteremia. Report of 4 cases and review of the literature. Medicine, 1998;77(4):255-267.

Lakshmi V, Sundaram C, Meena AK et al. Primary cutaneous nocardiosis with epidural abscess caused by Nocardia brasiliensis: A case report. Neurol India, 2002;50:902.

Lee MS, Sippe JR. Primary cutaneous nocardiosis. Australas J Dermatol, 1999;40(2):103-105.

Leitersdorf I, Silver J, Naparstek E, Ravch D. Tetracycline derivatives, alternative treatment for nocardiosis in transplanted patients. Clin Nephrol, 1997;48(1):48-51.

Mok CC, Yuen KY, Lau CS. Nocardiosis in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 1997;26(4):675-683.

Nenoff P, Kellermann S, Borte G et al. Pulmonary nocardiosis with cutaneous involvement mimicking a metastasizing lung carcinoma in a patient with chronic myelogenous leukaemia. Eur J Dermatol, 2000;10(1):47-51.

Paredes BE, Hunger RE, Braathen LR, Brand CU. Cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis* after an insect bite. Dermatology, 1999;198(2):159-161.

Provost F, Laurent F, Blanc MV, Boiron P. Transmission of nocardiosis and molecular typing of *Nocardia* species: A short review. Eur J Epidemiol, 1997;13(2):235-238.

Provost F, Laurent F, Uzcategui LR, Boiron P. Molecular study of persistence of *Nocardia asteroides* and *Nocardia otitidiscaviarum* strains in patients with long-term nocardiosis. J Clin Microbiol, 1997;35(5):1157-1160.

Ruimy R, Riegel P et al. *Nocardia pseudobrasiliensis* sp. *nov.* a new species of *Nocardia* which group bacterial strains previously identified as *Nocardia brasiliensis* and associated with invasive disease. Int J Syst Bacteriol, 1996;46:259-264.

Warren NG. Actinomycosis, nocardiosis and actinomycetoma. Dermatol Clin, 1996;14(1):85-95.

Ye Z, Shimomura H, Kudo S et al. A case of lymphocutaneous nocardiosis with a review of lymphocutaneous nocardiosis reported in Japan. J Dermatol, 1996;23(2):120-124.

26

Botriomicosis

En 1870, Bollinger describió una neumomicosis crónica en un caballo castrado sépticamente; observó el grano y llamó al padecimiento *zooglea pulmonis equi*; en esa época, se creía que el agente causal era un hongo que se conocía como *champignon de castration*; en 1888, propuso el nombre de *Botryomyces*. En 1884, Rivolta comunicó el segundo caso; lo consideró una micosis y acuñó el término "botriomicosis", pues comparó los granos con racimos de uvas (del griego *botrys* = racimo). En 1903, Spitz comunicó el primer caso en seres humanos y, en 1913, Opie, en Estados Unidos, informó el primer caso visceral. Entre 1914 y 1919, Margou concluyó que el agente causal era *S. aureus* y publicó los cambios morfológicos del estafilococo en estudios de experimentación; señaló que la respuesta del huésped dependía de la magnitud del inóculo; uno grande originaba un absceso; uno pequeño, se eliminaba y, uno intermedio, daba lugar a los granos; de esta manera describió el origen bacteriano de la enfermedad.

En 1959, Winslow revisó la literatura, encontró 40 casos y añadió seis; aclaró el concepto de botriomicosis, la dividió en cutánea y visceral, analizó la naturaleza de los granos y caracterizó los pasos de su identificación. En 1969, McKinnon utilizó *Pseudomonas* y reprodujo la enfermedad en cobayos. En 1987, Lavalle aclaró su nomenclatura; colocó la botriomicosis y la actinomicosis dentro de los paramicetomas, es decir, en procesos fistulosos con granos, que no son micetoma. En 1995, Moreno-Collado encontró 109 en casos publicados y agregó siete casos adicionales; en 1996, Bonifaz y Carrasco hicieron una amplia revisión de la literatura internacional.

Sinonimia

Actinofitosis estafilocócica, bacteriosis granular, seudomicosis bacteriana, actinobacilosis.

Definición

Paramicetoma de animales y seres humanos originado por bacterias, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *S. aureus* y *E. coli*. Afecta principalmente la cabeza y las extremidades, y menos el tronco; se caracteriza por aumento de volumen y fístulas que drenan exudado seroso que contiene los "granos". La evolución es crónica y asintomática. Cuando hay inmunodeficiencia, puede diseminarse a órganos internos.

Datos epidemiológicos

Enfermedad cosmopolita infrecuente; en seres humanos, hasta 1983, se habían registrado 77 casos y, hasta 1995, 116 casos, la mayoría proveniente de Estados Unidos, Inglaterra y Francia. Se ha observado de los nueve meses a los 80 años de edad, predomina en edades medias y es más frecuente en varones, con proporción de 3:2.

Se consideran factores predisponentes: diabetes, alcoholismo, higiene inadecuada, desnutrición e inmunodeficiencia, intervenciones quirúrgicas, nefritis lúpica, heridas en accidentes automovilísticos, perforación del lóbulo de la oreja y, en niños, fibrosis quística.

Se ha descrito en vacas, ovejas, cerdos, cabras, camellos y caballos; en estos últimos, ocurre principalmente después de castración, se observa más a menudo la localización pulmonar y predisponen las bronquiectasias.

Etiopatogenia

Depende de bacterias verdaderas que constituyen la flora normal de la piel o del tubo digestivo y cuyas cepas son de baja virulencia, como *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Micrococcus pyogenes*, *Serratia marcescens*, estreptococo alfa-hemolítico, *Proteus*, *Actinobacillus lignieresii*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus*, *Moraxella non-liquefaciens*, *Neisseria*, *Corynebacterium* y bacteroides.

Se desconoce la patogenia; se ha señalado una deficiencia de la inmunidad celular, con inmunidad humoral intacta o hiperactiva, y respuesta tisular con disminución de la fagocitosis. Después de penetración a los tejidos, sobreviene una reacción inflamatoria y se organizan colonias o conglomerados bacterianos unidos por una sustancia llamada cemento.

El proceso se favorece por la presencia de un cuerpo extraño (cabellos, espinas de pescado, astillas, o secuestros óseos, entre otros); se establece un equilibrio entre el huésped y el parásito (fenómeno de Splendore-Hoeppli, cap. 5), que se manifiesta por la presencia de los granos bacterianos con una matriz eosinófila; en este material amorfo, se han demostrado depósitos de IgG y C3, que dependen de la respuesta del huésped a los antígenos bacterianos.

Alrededor se encuentran estructuras tipo membrana que degeneran hasta casi la necrosis y forman una biocapa (biofilm) en dermis y tejido celular. Los casos viscerales en su mayoría son de origen endógeno y por flora nosocomial, como alguna especie de *Pseudomonas*. En inmunodeficientes, aparece diseminación.

Clasificación

Cutánea y visceral.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación. Afecta principalmente cabeza y extremidades; predomina en manos y pies; también se observa en oído externo, regiones submamarias, nalgas, ingles o genitales. Se caracteriza por lesiones aisladas con aumento de volumen, nódulos, abscesos, úlceras y fístulas con exudado seroso o purulento en el que se encuentran los granos (fig. 26-1). En la cavidad bucal, se han descrito lesiones con aspecto de granuloma piógeno; se han descrito formas de aspecto tumoral, quístico, o verrugoso. Es infrecuente la invasión a músculos y huesos; puede asociarse a osteomielitis. La evolución es crónica y asintomática; en ocasiones, hay reducción de peso.

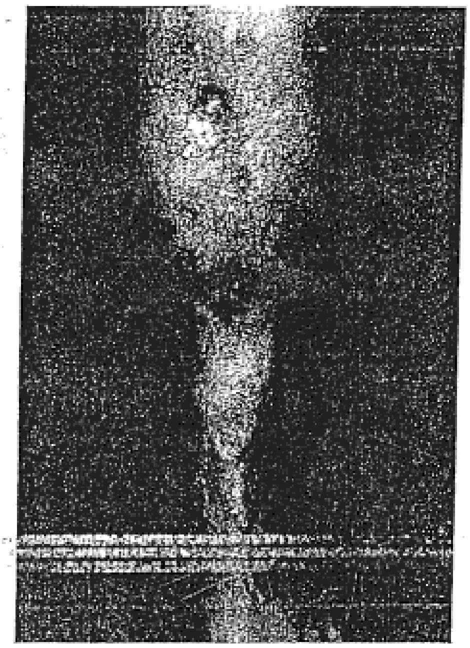


Fig. 26-1. Botriomicosis, lesiones en la pierna de un campesino.

En inmunodeficientes, ocurre diseminación a órganos internos que afecta de preferencia pulmones y, menos a menudo, hígado, corazón, cerebro, intestino, riñones y ganglios linfáticos; se han comunicado casos pulmonares relacionados con fibrosis quística; a veces sucede después de prostatectomía. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se han informado formas cutáneas diseminadas con aspecto de prúrigo nodular.

Estudio microbiológico

En el examen directo con solución salina, yodopovidona (lugol) o hidróxido de potasio se observan granos blandos, blanco amarillentos, que

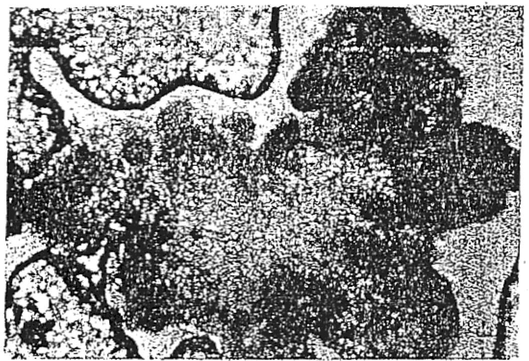


Fig. 26-2. Grano de botriomicosis, examen directo con lugol.

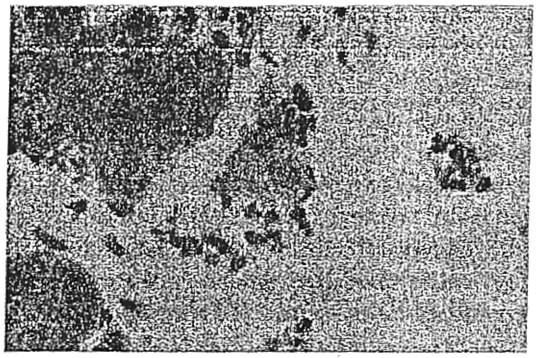


Fig. 26-3. Grano de botriomicosis (HE 20×).

varían de 0.5 a más de 1 mm de diámetro; son lobulados y en ocasiones presentan clavas; están constituidos por elementos cocoides o bacilares (fig. 26-2); en ocasiones, se observa fenómeno de Splendore-Hoeppli, que se manifiesta por clavas eosinófilas. En un frotis, son grampositivos o gramnegativos según el microorganismo causal.

El exudado se puede sembrar directamente o transportar en tioglicolato. Los cultivos se efectúan en medios para bacterias, sin antibióticos, como agar sangre, infusión de cerebro-corazón, McConkey, manitol, estafilococo-110, o eosina azul de metileno (EMB). Deben realizarse las pruebas bioquímicas correspondientes para su identificación. En ocasiones, se aíslan múltiples bacterias en los cultivos.

La enfermedad experimental se produce al inyectar pequeñas cantidades de *P. aeruginosa* por vía intratesticular en cobayos; es un procedimiento de investigación.

Datos histopatológicos

En epidermis, hiperqueratosis y acantosis. En dermis, se observan infiltrados inflamatorios con neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, fibroblastos e histiocitos; en ocasiones, hay células gigantes a cuerpo extraño. En el centro del infiltrado, se encuentran los granos que miden alrededor de 1 mm de diámetro y son ambófilos (fig. 26-3); los cocos son basófilos y se agrupan en pares y tétradas; a veces hay clavas eosinófilas. Los granos presentan cemento positivo a PAS (ácido peryódico de Schiff) (fig. 26-4). Cuando se realiza tinción de Gomori-Grocott, se observan granos no filamentosos. La tinción de Gram es positiva o negativa según el microorganismo causal; con Giemsa, se tiñen de azul.

Datos de laboratorio

Se puede encontrar aumento de anticuerpos aglutinantes para estafilococo. Las radiografías de huesos muestran reacción perióstica o lesiones líticas.

Diagnóstico diferencial

Micetoma (figs. 12-2 a 12-14, cap. 12), actinomicosis (fig. 24-1, cap. 24), tuberculosis osteoarticular o colicuativa, osteomielitis y quistes sebáceos infectados. Los casos pulmonares se confunden con actinomicosis, tuberculosis y cáncer de pulmón. Por la terminología, no ha de confundirse con el botriomicoma o granuloma piógeno.

En el estudio microscópico, debe distinguirse de los granos de actinomicetomas y actinomi-

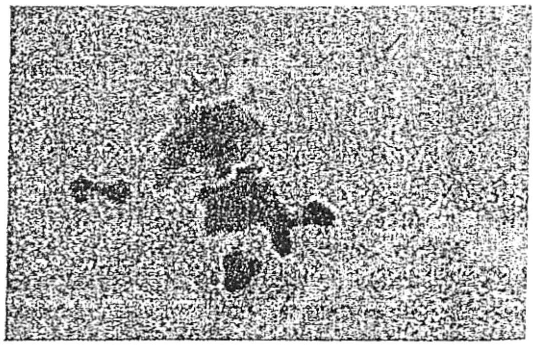


Fig. 26-4. Grano de botriomicosis, tinción de PAS.

cosis (figs. 12-11 y 12-19 a 12-22, cap. 12 y figs. 22-4 y 22-5, cap. 22).

Complicaciones

Quizá haya diseminación ante inmunodeficiencia, como en SIDA. Se han informado metástasis cerebrales luego de tratamiento quirúrgico.

Tratamiento

Se suministran antibacterianos a largo plazo; se aconseja verificar la sensibilidad a los mismos. En ocasiones es útil el tratamiento quirúrgico, sobre todo en las modalidades viscerales.

Se han utilizado: eritromicina, 500 mg cada seis horas; minociclina, 100 mg/día; trimetoprima con sulfametoxazol, 80/160 mg cada 12 horas, y, en las dosis convenientes, dicloxacilina, gentamicina, cefazolina y penicilina benzatínica; deben proporcionarse al menos durante dos meses. Podrían utilizarse cefalosporinas, clindamicina y quinolonas. Algunos han utilizado la oxigenación hiperbárica y láser de CO_2.

Pronóstico

En casos cutáneos es benigno. En casos viscerales, es malo (la mortalidad es de 48%).

Bibliografía

Ahdoot D, Rickman LS, Haghighi P, Heard WU. Botryomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Cutis, 1995;55(3):149-152.

Akiyama H, Kanzaki H, Tada J, Arata J. *Staphylococcus aureus* infection on cutaneous wounds in the mouse skin: Experimental staphylococcal botryomycosis. J Dermatol Sci, 1996;11(3):234-238.

Bersoff-Matcha SJ, Roper CC, Liapis H, Little JR. Primary pulmonary botryomycosis: Case report and review. Clin Infect Dis, 1998;26(3):620-624.

Bonifaz A, Carrasco F. Botryomycosis. Int J Dermatol, 1996;35(6):381-388.

Bonifaz A, Moreno-Collado C. Botryomycosis. Tropical dermatology. Austin, Texas: Landes Biosciences, 2001:47-49.

Cohen JL. Cutaneous botryomycosis of the cervicofacial region. Head & Neck, 2001;23:594-598.

Follows GA, Mathew J, Lucas S et al. Cutaneous botryomycosis in a patient with lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant, 1998;13:3200-3201.

Llerhe DM, Parsons DS, Cook PR. Botryomycosis: Improved therapy for a difficult infection. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1997;41(3):363-369.

Moreno-Collado C. Botriomicosis. Reporte de 7 casos y revisión de la literatura. Dermatol Rev Mex, 1995;39(3):129-136.

Rawal SY, Rawal YB. Intraoral botryomycosis masquerading as a pyogenic granuloma. Indian J Dent Res, 1998;9(1):19-22.

27

Eritrasma

En 1859, fue descrita por Burchardt; en 1862, Bärensprug le asignó el nombre y Balzer la individualizó. El agente causal se denominó originalmente *Microsporum minutissimum*; se confundió con un hongo porque se observaban filamentos delgados al examen microscópico. Koebner, en 1884, reprodujo la enfermedad al inocular escamas infectadas sobre un alumno. En 1896, Lehmam y Neumann propusieron que se incluyeran en el género *Corynebacterium* las bacterias semejantes al bacilo de la difteria (difteroides). En 1936, Gougerot llamó "complejo de los pliegues" la relación entre infección bacteriana y micótica. En 1941, Gougerot y Duché describieron la utilidad de la lámpara de Wood.

En 1961, Sarkany, Taplin y Blank llamaron *Corynebacterium minutissimum* al microorganismo patógeno. En 1976, Grigoriu y Delacrétaz caracterizaron la forma vesiculoampollar interdigitoplantar y, en esa misma fecha, Negroni señaló la localización ungueal.

Sinonimia

Corinebacteriosis cutánea.

Definición

Seudomicosis superficial causada por la bacteria *Corynebacterium minutissimum*, que afecta la capa córnea y se localiza en pliegues axilares, inguinales y submamarios, y menos a menudo en los espacios interdigitales de los pies. Se caracteriza por manchas de color café (marrón) oscuro, cubiertas por escama fina o maceración y olor fétido.

Datos epidemiológicos

Afecta cualquier grupo étnico; es más frecuente en varones adultos y es excepcional en niños. Entre los factores favorecedores están humedad, calor, higiene inadecuada, obesidad y diabetes; así como inmunosupresión. La contagiosidad es baja, se puede transmitir a la pareja y a través de fómites. En distintas series, se ha diagnosticado 19 a 25% en adultos jóvenes. Se menciona mayor incidencia en otoño (16%) y menor en invierno (6.7%). En un estudio en Dinamarca, en 665 reclutas del servicio militar, se encontró una prevalencia de 51.3%, y 59.5% tenía hiperhidrosis.

Etiopatogenia

Se origina por el bacilo lipófilo, difteroide, filamentoso y grampositivo: *Corynebacterium minutissimum*. Se considera residente habitual de la piel y, en las poblaciones examinadas, se llega a encontrar en 4 a 20% en regiones genitales; en infecciones interdigitales de pies, se ha aislado hasta en 69%, junto con otros microorganismos. Produce una porfirina de la cual depende su fluorescencia, pero se desconoce su significado patógeno. También se ha implicado *C. afermentans*.

Clase	Schizomycetes
Orden	Corynebacteriaceae
Género	*Corynebacterium*
Especie	*minutissimum* ([Burchardt] Sarkany, Taplin y Blank, 1961)

El género *Corynebacterium*, en general, se restringe a las especies que tienen: 1) paredes celulares quimiotipo IV con ácido meso-diaminopimélico (meso-DAP), arabinosa y galactosa; 2) ácidos micólicos de aproximadamente 22 a 36 átomos de carbono de longitud ("ácidos corinomicólicos"); 3) ácidos grasos celulares de cadena recta saturados y no saturados; 4) menoquinonas dihidrogenadas, y 5) contenido G + C de 51 a 68 mol%. *Corynebacterium minutissimum* es ureasa negativo, no reduce nitratos ni produce ácido propiónico.

Cuadro clínico

Se localiza sobre todo en pliegues inguinales, axilares o submamarios y se caracteriza por placas de color café (marrón) claro o ligeramente rojizo al principio y después oscuro; éstas son puntiformes o llegan a medir hasta más de 10 cm, en cuyo caso son policíclicas, de límites precisos y están cubiertas de escamas finas (fig. 27-1). No originan síntomas o se acompañan de prurito leve. La evolución es crónica y sin tendencia a la remisión. Casi nunca afectan otros sitios; en espacios interdigitales de pies y plantas, aquél se manifiesta por placas eritematosas, maceración o vesiculoampollas, descamación moderada y olor fétido. En personas obesas, las regiones afectadas son más extensas, con predominio en axilas, pliegues submamarios e incluso el tronco.

En sujetos de grupo étnico negro, se describen modalidades muy diseminadas que se conocen como eritrasma tropical. Cuando afecta las uñas, se presentan estrías, y aquéllas se engruesan y colorean de amarillo.

Es frecuente el vínculo con microorganismos piógenos, dermatófitos y *Candida*.

Estudio microbiológico

Con luz de Wood, hay fluorescencia rojo coral o anaranjada; se recomienda a los pacientes de preferencia no asearse la zona afectada antes de esta prueba.

El examen directo con hidróxido de potasio muestra bastones aislados o en cadenas, y filamentos tortuosos de 4 a 7 micras de longitud promedio, con elementos cocoides de 1 a 3 micras; semejan palillos de tambor, se agrupan en figuras cuneiformes que se parecen a caracteres chinos. El examen es más eficaz si se fijan las escamas en el portaobjetos o se toman con una cinta adhesiva transparente y se colorean en seguida con azul de metileno durante dos a tres minutos antes de colocar la cinta en el portaobjetos para observarla; las preparaciones se pueden colorear con tinción de Gram o Giemsa.

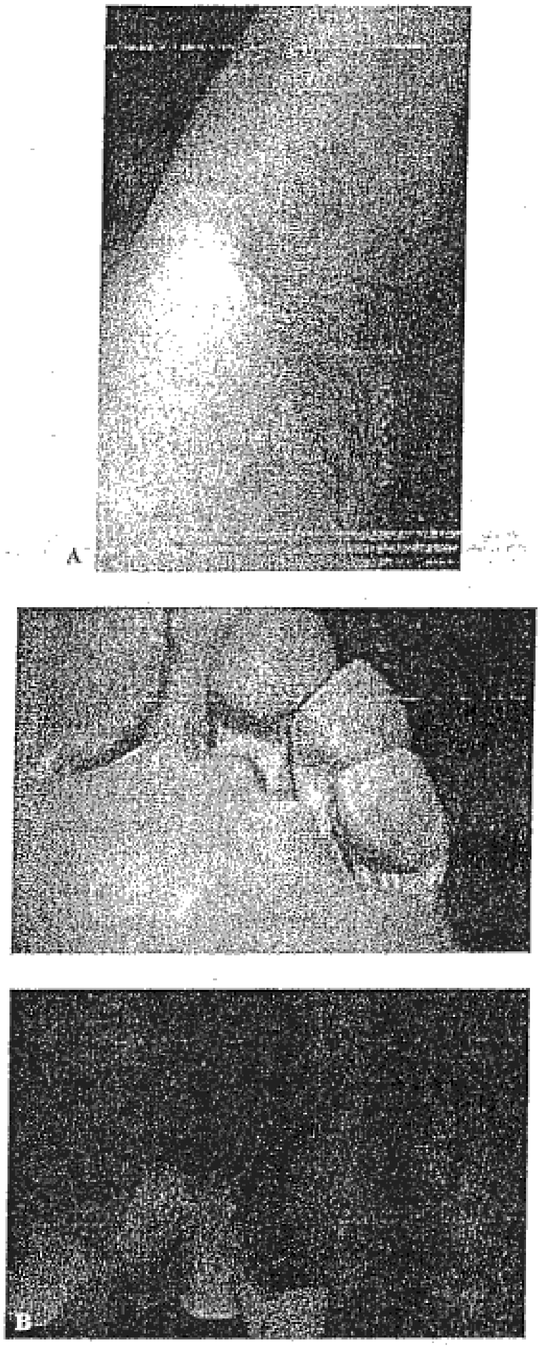


Fig. 27-1. Eritrasma. *A*, región axilar; *B*, clínica de intertrigo y fluorescencia rojo coral con luz de Wood.

También es posible recolectar las escamas en una cinta adhesiva transparente de 4 por 2 cm; ésta se sumerge unos minutos en lactofenol azul de algodón. Después de la absorción del colorante, se lava la preparación en agua corriente para eliminar el exceso de azul; se seca con papel filtro, se deshidrata pasando en dos frascos de alcohol absoluto, y se coloca en xileno en un tubo de centrifugación; éste disuelve el *scotch tape* y las escamas quedan libres en el tubo.

Después de centrifugación y decantación, las escamas se concentran en el fondo y se toman con un asa de platino, se colocan en bálsamo de Canadá en una laminilla y se sellan con un cubreobjetos. Se visualizan mejor con contraste de fase o inmersión (fig. 27-2).

El cultivo es difícil y no se precisa para el diagnóstico; se utilizan medios especiales como agar con infusión de cerebro-corazón, o medios con suero fetal bovino al 20%; las corinebacterias son difíciles de clasificar y requieren medios especiales como Loeffler, Tinsdale o placas de telurito. Se incuban a 37°C con una mezcla de nitrógeno puro al 5 a 10% y CO_2. En dos a tres días, las colonias miden 2 a 3 mm, son translúcidas, convexas y no hemolíticas; muestran fluorescencia de color rojo con luz de Wood. Microscópicamente, se observan los microorganismos difteroides.

Se utiliza electroforesis para identificar *C. minutissimum*, principalmente en los casos de bacteriemia.

Datos histopatológicos

En general, no se obtiene biopsia. Hay hiperqueratosis paraqueratósica. Con las tinciones de Gram, ácido peryódico de Schiff (PAS) o Gomori-Grocott, se observan las bacterias en forma de bacilos, cocos o filamentos. Se detecta acantosis y, en las formas vesiculosas, espongiosis. En dermis hay edema, vasodilatación e infiltrado linfocítico.

Diagnóstico diferencial

Pitiriasis versicolor (fig. 7-5, cap. 7), tiñas del cuerpo y de la ingle (figs. 6-10 y 6-11, cap. 6), intertrigo candidósico (fig. 20-6, cap. 20) o microbiano, dermatitis por contacto o dermatitis atópica, y psoriasis.

Complicaciones

Eccematización, liquenificación y pigmentación verdadera; o con otras infecciones bacterianas, por levaduras o por dermatófitos. Por esta corinebacteria, en un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha descrito un absceso costocondral.

Tratamiento

Eritromicina o tetraciclina, 1 g/día por vía oral, durante una semana como mínimo; se llega a

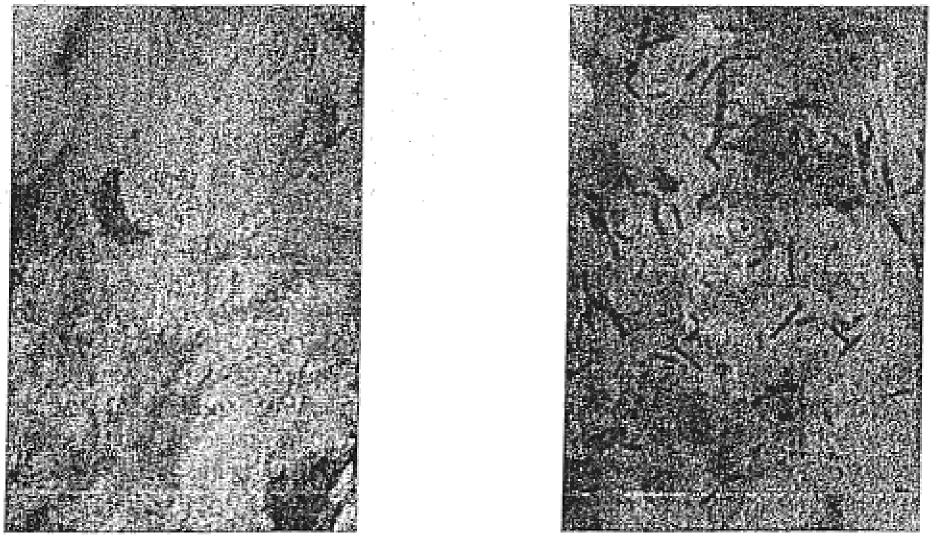


Fig. 27-2. *C. minutissimum*, filamentos, elementos cocoides (Gram 100×).

usar como prueba terapéutica ya que la respuesta es excelente. El tratamiento con los nuevos derivados macrólidos, como claritromicina en dosis única, o azitromicina en tres días, es igualmente eficaz. Se obtiene curación en el doble del tiempo con hiposulfito de sodio al 20%, cremas queratolíticas o con azufre al 2%, ungüento de Whitfield, antibióticos locales o cremas con azólicos, ciclopiroxolamina, mupirocina, clindamicina y ácido fusídico, así como cloruro de aluminio al 10 a 20% o jabones antibacterianos.

Pronóstico

Es bueno, no hay tendencia a la remisión espontánea.

Bibliografía

Arce M, Arenas R. Eritrasma. Una revisión. Dermatol Rev Mex, 1997;41(4):151-154.

Arce M, Moncada D, Arenas R. Búsqueda intencionada de eritrasma y su frecuencia relativa en la consulta del servicio de dermatología. Dermatol Rev Mex, 1997;41(6):205-208.

Bandera A. A case of costochondral abscess due to Corynebacterium minutissimum in an HIV-infected patient. J Infect, 2000;41(1):103-105.

Dellion S, Morel P, Vignon-Pennamen D et al. Erythrasma owing to an unusual pathogen. Arch Dermatol, 1996;132(6):716-717.

Grigoriu D, Delacrétaz J, Borelli D. Medical mycology. Lausanne-Paris: Payot-Doin, 1984:413-419.

Holdiness M. Management of cutaneous erytrasma. Drugs, 2002;62(8):1131-1141.

López A, Víctor O, Arenas R. Eritrasma. Revisión y actualización. Med Int Mex, 2006;22:107-112.

Morales-Trujillo ML, Arenas R. Eritrasma. Revisión. Rev Chil Dermatol, 2007. En prensa.

Padilha-Gonçalves A. A single method to stain *Malassezia furfur* and *Corynebacterium minutissimum* in scales. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1996;38(4):299-302.

Rippon JW. Medical mycology. The pathogenic Fungi and the pathogenic Actinomycetes. Philadelphia: WB Saunders, 1988:69-72.

Wharton JR, Wilson PL, Kincannon JM. Erythrasma treated with single-dose clarithromycin. Arch Dermatol, 1998;134(6):671-672.

28

Tricomicosis axilar

En 1863, Voigt describió el padecimiento por vez primera. En 1869, Paxton lo consideró probablemente parasitario.

En 1912, Castellani llamó al microorganismo causal *Nocardia tenuis*. En 1952, Crissey, Rebell y Laskas realizaron una revisión de importancia y lo denominaron *Corynebacterium tenuis*.

Sinonimia

Triconocardiosis, epidermofitosis axilar, tricobacteriosis.

Definición

Seudomicosis causada por la bacteria *Corynebacterium tenuis*. Afecta pelos axilares y púbicos. Se caracteriza por una vaina blanquecina y blanda que envuelve algunos milímetros del pelo.

Datos epidemiológicos

Es de distribución universal, con predominio en lugares tropicales; la frecuencia es más alta en mujeres europeas y en varones en los Emiratos Árabes. Se observa más a menudo en varones jóvenes.

Etiopatogenia

Se origina por *C. tenuis*, anteriormente conocida como *Nocardia tenuis, Discomyces tenuis* y *Actinomyces tenuis*. Es un difteroide grampositivo, aunque según algunos no hay un microorganismo causal único.

Clase	Schizomycete
Orden	Corynebacteriaceae
Género	*Corynebacterium*
Especie	*C. tenuis* ([Castellani] Crissey, Revell y Laskas, 1952)

La infección es favorecida por sudación copiosa e higiene deficiente. La bacteria se comporta como un hongo que después de penetrar por una erosión del pelo se desarrolla debajo de la cutícula hacia el extremo distal y daña a esta última, así como a la parte superior de la corteza. Forma colonias bacterianas que producen un material mucoide de probable naturaleza lipídica y que actúa como un pegamento que produce mal olor. Sin embargo, su penetración está limitada por sus propiedades aeróbicas, la humedad y el ambiente alcalino. Se cree que los cambios de coloración dependen de interacción con el ambiente externo.

Una teoría reciente y controvertida señala que el cemento insoluble que constituye la vaina no es producido por las bacterias sino por la desecación del viscoso sudor apocrino que favorece la reproducción consecutiva de *Corynebacterium*, saprófito habitual de las axilas. El cemento disminuye la supervivencia de la bacteria, pero el sudor adicional incrementa el tamaño de la vaina y el color de la misma.

Otros insisten en que *Corynebacterium* produce una sustancia adhesiva análoga al glucano formado por *Streptococcus mutans* y que los microorganismos modifican el sudor apocrino, lo que produce el mal olor característico.

Cuadro clínico

Afecta pelos axilares y, con menor frecuencia, los púbicos, del escroto o perianales. Se caracteriza por una vaina mucoide blanco amarillenta y blanda, en forma de manguito, que envuelve el pelo (fig. 28-1). Es irregular y está firmemen-

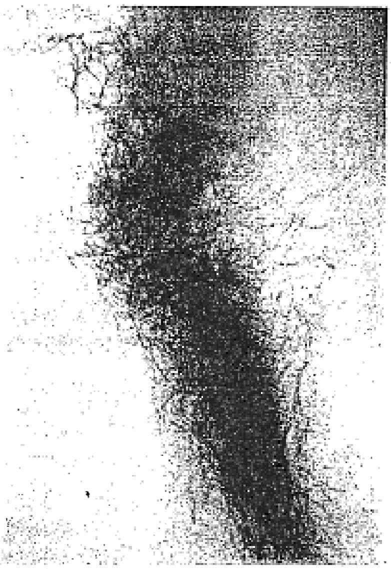


Fig. 28-1. Tricomicosis axilar.

te adherida al tallo piloso; en ocasiones, origina lesiones de aspecto nodular (fig. 28-2). Se observan las variedades cromáticas que siguen: *flava* (amarilla), *rubra* (roja) y *nigra* (negra).

Es una tricopatía recurrente que se acompaña de mal olor y ocasiona decoloración de la ropa. Los pelos pierden su brillo y son más frágiles.

Estudio microbiológico

En el examen directo con hidróxido de potasio (KOH), azul de lactofenol o yodopovidona (lugol), se observan elementos cocoides y bacilos difteroides de 0.4 a 0.6 micras por 1.8 micras, así como filamentos bacterianos de cerca de 1 micra de diámetro; todos forman una masa homogénea en un material mucoide y mucilaginoso (fig. 28-2). Si se tiñen en un frotis son grampositivos.

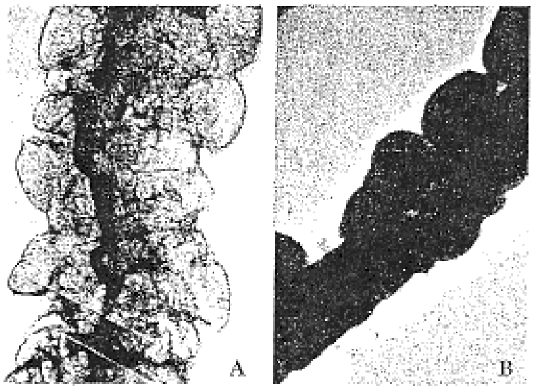


Fig. 28-2. Examen directo en tricomicosis axilar. *A*, con lugol; *B*, azul de lactofenol.

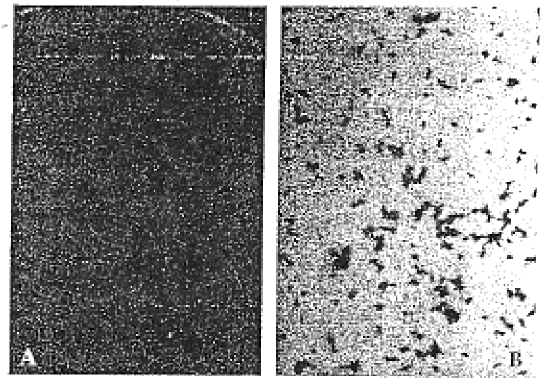


Fig. 28-3. *C. tenuis. A*, colonias en gelosa sangre de borrego; *B*, elementos difteroides al examen microscópico.

El cultivo no es fácil, crece en medios enriquecidos a 37°C. Se prefiere gelosa sangre de borrego. Rápidamente se obtienen colonias redondas u ovales, blanco grisáceas y brillantes (fig. 28-3).

Al examen microscópico se observan filamentos grampositivos, ramificados en T, V o Y, así como formas bacilares difteroides.

Fermenta la dextrosa. Cuando se coloca un inóculo en caldo de cultivo y pelos, coloniza con rapidez a estos últimos.

Datos histopatológicos

No se practica biopsia.

Diagnóstico diferencial

Pediculosis del pubis, piedras (figs. 8-3 y 8-4, cap. 8), dermatitis seborreica tubular (moldes de queratina), monilethrix, tricorrexis nudosa y cromhidrosis.

Tratamiento

Se proporciona por razones estéticas e higiénicas. Se recomienda higiene adecuada, de preferencia con un jabón antiséptico. Aplicaciones dos veces al día de solución alcohólica de formol al 1 a 2%, tintura de yodo al 1%, bicloruro de mercurio al 1%, clindamicina o eritromicina al 1% o disulfuro de selenio al 2% en champú, hasta la curación. Lo más sencillo es el rasurado de la región; en Latinoamérica, no se observa con tanta frecuencia por lo extendido de esta práctica en mujeres.

Bibliografía

Levit F. Trichomycosis axillaris. J Am Acad Dermatol, 1990;22(5 pt 1):858-859.

McBride M, Duncan CH, Knox JM. The effects of selenium tellurium compounds on pigmentation of trichomycosis axillaris. Int J Derm, 1970;9(3):226-31.

Orfanos CE, Schloesser E, Mahrle G. Hair destroying growth of *Corynebacterium tenuis* in the so-called trichomycosis axillaris. Arch Dermatol, 1971;103:632-639.

Peñaloza JA, López-Navarro A. Corinebacteriosis cutánea. Rev Centro Dermatol Pascua, 2001;3(1):142-147.

Shelley WB, Miller MA. Electron microscopy, histochemistry and microbiology of bacterial adhesion in trichomycosis axillaris. J Am Acad Dermatol, 1984;10:1005-14.

Wilson C, Dawber R. Letter to the Editor. J Am Acad Dermatol, 1989;21:315-316.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita, muchas veces pasa inadvertida. Afecta ambos sexos y a cualquier grupo étnico; predomina en varones jóvenes y adultos. También se ha descrito en niños de zonas urbanas y rurales. Es más frecuente en quienes caminan descalzos y tienen los pies expuestos a humedad; se ha observado incidencia alta en civiles, militares y marinos que usan botas, tenis o zapatos oclusivos; se presenta en alrededor de 50% de las personas que usan botas de plástico y se mojan constantemente; en obreros que acostumbran suela de caucho, la incidencia es de 1.5%; en personas sin hogar, se ha encontrado en 20% relacionada con humedad y mala higiene. Predomina en climas tropicales con lluvias abundantes.

Etiopatogenia

No se ha definido con certeza el agente causal. Quizá varios microorganismos filamentosos grampositivos participen en su aparición o tal vez se trate de un síndrome de origen variado; incluso se ha propuesto utilizar la denominación *Dermatophilus pedis* para el agente causal que se considere definitivo.

Por ahora, se atribuye a bacterias y actinomicetos que se han observado mediante tinciones histológicas en el fondo de las depresiones o que se han aislado ocasionalmente y con los cuales se ha logrado reproducir la enfermedad en sujetos sanos. Se podría explicar la patogenia de la enfermedad por dos hipótesis: una en que los microorganismos causales forman parte de la flora habitual de los pies, y llegan a parasitar la capa córnea cuando ocurre aumento de la humedad, maceración, fricción y relativa microaerofilia; estos factores incrementan el pH de la piel, con proliferación de bacterias y producción de proteinasas que destruyen el estrato córneo. Otra hipótesis sería que la infección proviene del suelo y se ve favorecida por los mismos factores predisponentes. Con microscopio electrónico de barrido y transmisión, se han demostrado en la queratina bacterias filamentosas y cocoides con divisiones transversales, así como en espacios en forma de túnel en el piso de los hoyuelos, y bacterias con superficie vellosa que son la expresión de su actividad queratolítica.

Entre estos microorganismos están alguna especie de *Corynebacterium*, *Dermatophilus congolensis* y *Kytococcus* (*Micrococcus*) *sedentarius*; este último puede presentar características parecidas a *B. subtilis* y los dos primeros comparten entre sí características morfológicas, bacteriológicas y químicas. Se ha hallado, además, una flora bacteriana muy variada, que incluye *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos del grupo D y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros.

Corynebacterium (Lehmann y Neumann, 1896) es un microorganismo grampositivo, inmóvil, que genera elementos bacilares rectos y no ramificados. Se ha propuesto *C. keratoliticum.*

Dermatophilus congolensis (van Saceghem, 1915) es un actinomiceto grampositivo, anaerobio facultativo, que se fragmenta en elementos tanto bacilares como cocoides y forma células móviles o zoosporas; produce queratinasas.

Micrococcus es un actinomiceto no halofílico, grampositivo aerobio o microaerófilo, forma células pecunias dispuestas en tétradas o cúmulos irregulares, inmóviles y asporógenos; produce proteinasas. La especie tipo es *M. lecteus* (Schzoeter, 1872; Cohn, 1872), se ha asociado a meningitis, choque térmico y neumonía en inmunodeficientes. Ahora el género se ha dividido en seis. *Micrococcus sedentarius* se transfirió *a Kytococcus sedentarius*, que se encuentra en el árbol filogenético en una rama vecina a *D. congolensis.*

Bacillus subtilis ([Ehrenberg] Cohn, 1872) pertenece al grupo I de la familia Bacillaceae (Fisher, 1895); está formado por bacilos aislados o en cadenas con un flagelo lateral. Elabora concentraciones bajas de sustancias antifúngicas activas.

El calzado oclusivo, la hiperhidrosis y la humedad exógena suelen favorecer la fricción y la maceración. Esto induce parasitación de una capa córnea hidratada y lisis posterior de los corneocitos. Los cambios de coloración pueden deberse a la misma humedad y maceración o quizás a un pigmento que produzca el microorganismo. El olor desagradable es consecuencia de la producción de tioles, sulfuros y tioésteres.

Clasificación

Véase el cuadro 29-1.

29

Queratólisis punteada

En 1910, Castellani, en Ceilán, describió como queratoma *plantare sulcatum*, pequeñas depresiones en plantas que mostraban coalescencia y formaban surcos. En 1917, 1921 y 1930, publicó observaciones similares en pacientes de Macedonia, China e India.

En 1930, Acton y McGuire describieron ocho casos en Bengala, India y publicaron una redescripción clásica de la enfermedad, cultivaron un microorganismo que consideraron como actinomiceto, una especie de *Actinomyces keratolytica nova* y denominaron a la enfermedad "queratólisis *plantare sulcatum*", al observar que más que hiperqueratosis había pérdida del estrato córneo. En 1931, cultivaron el mismo microorganismo en 42 pacientes y postularon que podía afectar palmas, y regiones periungueal e interdigital.

En 1940, Sutherland-Campbell encontró dos casos en pies secos; describió en el estudio histopatológico un microorganismo que morfológicamente parecía un actinomiceto y sugirió su participación causal.

En 1965, Sarkany propuso como agente causal una especie de *Streptomyces*. En 1965, Zaias, Taplin y Rebel observaron ocho casos en militares de Panamá; hicieron una revisión de la enfermedad y la denominaron "queratólisis plantar"; afirmaron que el microorganismo de Acton y McGuire correspondía al género *Micromonospora* y que se desconocía el verdadero microorganismo causal. En 1967, Taplin y Zaias aislaron *Corynebacterium* y reprodujeron la enfermedad en voluntarios. Entre 1967 y 1968, Emmerson y Wilson Jones reconfirmaron la afección palmar. En 1968, Gill y Buckels encontraron 208 casos entre 387 marinos que usaban botas de plástico y se mojaban varias horas al día.

En 1969, Lamberg comunicó una modalidad minusvalidante y dolorosa en militares de Vietnam. En 1972, Rubel, apoyado por Neafie y Kaplan, atribuyó a *Dermatophilus congolensis* una intervención causal al aislarlo en un niño congolense que tenía depresiones puntiformes plantares. En 1985, Woodgyer aisló una especie de *Micrococcus* y, en 1987, Nordstrom, McGinley, Cappiello y colaboradores identificaron *Micrococcus sedentarius* en ocho individuos y reprodujeron la enfermedad en un sujeto sano.

En 1992, Arenas, Jiménez, Díaz y colaboradores publicaron un estudio clínico, epidemiológico y microbiológico en 100 pacientes que usaban botas de caucho y se mojaban varias horas al día; en 30 se aisló un microorganismo clasificado como *Bacillus subtilis* y posteriormente identificado como *M.* (*Kytococcus*) *sedentarius*.

Sinonimia

Queratólisis plantar tropical, queratoma *plantare sulcatum*.

Definición

Infección superficial quizás originada por microorganismos filamentosos grampositivos, como especies de *Corynebacterium*, *Dermatophilus congolensis* y *Kytococcus* (*Micrococcus*) *sedentarius*. Afecta la capa córnea de plantas y rara vez de palmas; está constituida por depresiones puntiformes y erosiones superficiales asintomáticas, a veces de contornos geográficos. Es favorecida por humedad, oclusión y maceración. En la biopsia, hay depresiones córneas, con filamentos y elementos cocoides.

Cuadro 29-1. Clasificación de la queratólisis plantar

Queratólisis plantar
- Común (punteada)
- Hiperqueratósica (queratoma *plantare sulcatum*)

Cuadro clínico

Se desconoce el tiempo de incubación; parece ser de 24 a 48 horas. Es una dermatosis generalmente bilateral (97%) que se localiza en plantas y es excepcional en palmas; predomina en áreas de presión, como el triángulo anterior de desplazamiento y en el talón (fig. 29-1), casi nunca se ve fuera de las regiones de apoyo. Siempre está constituida por depresiones puntiformes u hoyuelos.

Puede haber erosiones superficiales de 1 a 3 mm de diámetro y 1 a 2 mm de profundidad; el número varía de cinco a más de 100; algunas son crateriformes y en sacabocado o forman surcos que confluyen en lesiones circulares o irregulares (fig. 29-2). En conjunto adoptan aspecto geográfico y su coloración varía de blanquecina a amarilla, verdosa o gris oscura; dan el aspecto de suciedad. La forma hiperqueratósica con grandes surcos es muy infrecuente.

La dermatosis es asintomática y 78% de los pacientes no se percata de las lesiones. Éstas se acompañan de olor fétido y penetrante; a veces constituyen la primera manifestación que nota el enfermo. Se relaciona con hiperhidrosis y maceración. Rara vez hay prurito o lesiones eritematosas y dolorosas.

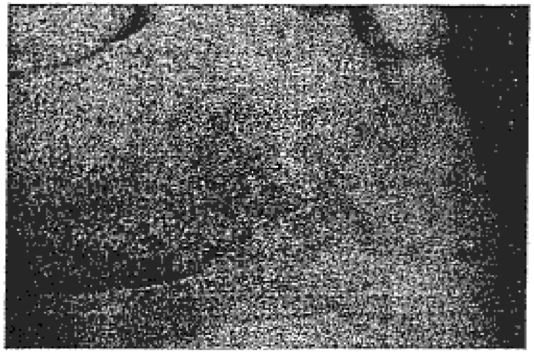


Fig. 29-1. Queratólisis punteada.

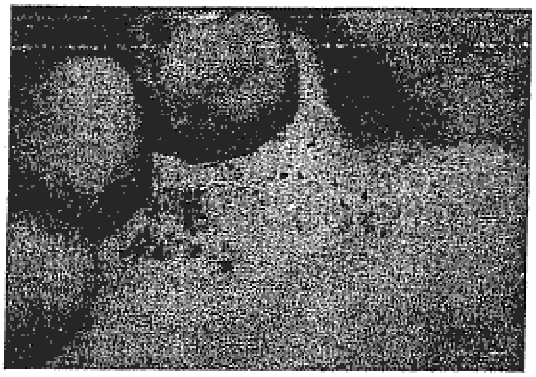


Fig. 29-2. Queratólisis punteada, aspecto geográfico.

Estudio microbiológico

Si las lesiones son poco notorias, se hacen más evidentes si se mojan 10 a 15 minutos. No se recomienda el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) porque el microorganismo se desintegra con mucha facilidad. Se practica raspado de las lesiones y frotis coloreado con tinción de Gram, previa fijación con ácido acético. Se observan elementos bacilares o cocoides y filamentos grampositivos de menos de una micra de diámetro.

El cultivo se puede efectuar directamente; es mejor transportar la muestra en agar soya tripticasa. Se realizan cultivos en medios ricos, como el extracto de levadura y BHI agar; el crecimiento de los organismos se favorece si se incuba a 37°C, y sobre todo cuando se pone en condiciones de microaerofilia, con 5 a 10% de dióxido de carbono (CO_2). También se utilizan medios específicos, como gelosa sangre, EMB y pruebas bioquímicas, zimograma y microsistema API-20.

Dermatophilus congolensis se cultiva en agar sangre de borrego al 5% o en agar glucosado de Sabouraud o extracto de levadura sin antibióticos; se incuba 48 a 72 horas a 37°C en anaerobiosis. Origina colonias lisas o ásperas, de superficie brillante, color blanco grisáceo y después amarillo anaranjado; son redondeadas e irregulares, con depresiones periféricas. En el examen microscópico se observan elementos bacilares y cocoides, así como paquetes de

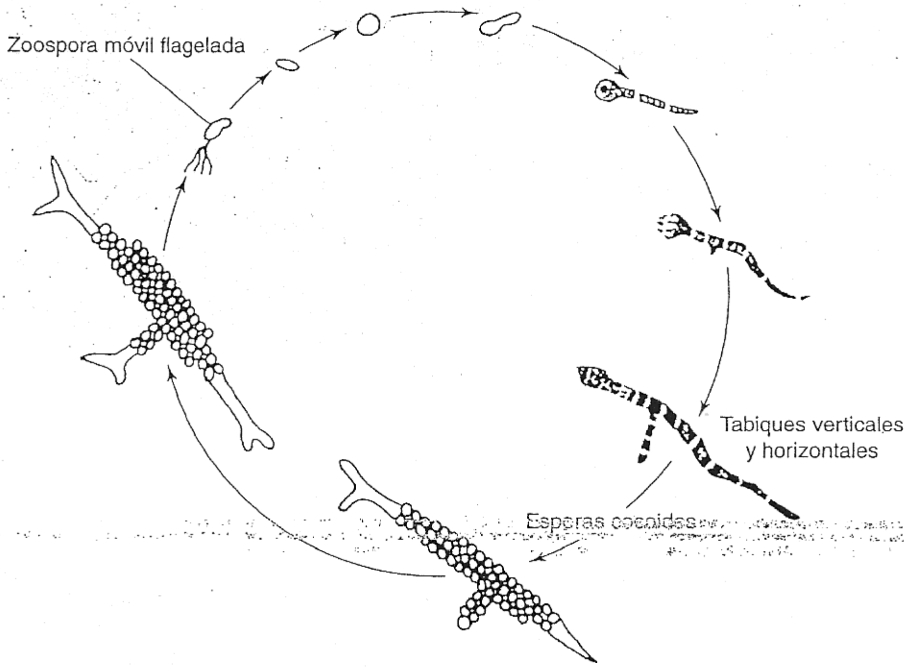


Fig. 29-3. Ciclo de *Dermatophilus*. (Modificada de Rippon JW. Medical mycology. Philadelphia: WB Saunders, 1988.)

zoosporas (fig. 29-3). Es positivo para catalasa y ureasa; licua gelatina e hidroliza almidón y caseína, mas no xantina ni tirosina. Produce ácido, pero no gas a partir de glucosa y fructosa. No fermenta sacarosa, lactosa, xilosa, manitol, dulcitol ni sorbitol.

Corynebacterium se cultiva en infusión de cerebro-corazón, en agar chocolate telurito al 5% o en medios de extracto de levadura. Se incuba en anaerobiosis a 35 a 37°C con atmósfera de nitrógeno a 5% y dióxido de carbono a 10%. A las 24 a 72 horas aparecen colonias blancas, beige o café (marrón) claro, circulares o convexas; presentan ligera hemólisis beta. En el examen microscópico, se observan elementos cocoides y bacilares con algunos filamentos de menos de 1 micra de diámetro. Las colonias son positivas para ureasa.

Micrococcus sedentarius se cultiva en agar soya tripticasa o en infusión cerebro-corazón en anaerobiosis o microaerofilia a 37°C. En 48 a 72 horas, genera colonias cremosas, lisas y brillantes de color blanco amarillento. En el estudio microscópico se observan elementos cocoides o filamentos pequeños. Es negativo para ureasa y se desarrolla en gelatina.

Bacillus subtilis se cultiva en agar sangre. Las colonias son redondeadas o irregulares de color beige o café (marrón); luego están engrosadas y son opacas y tal vez sean rugosas. Aquél crece entre 5 a 55°C; hidroliza almidón y reduce nitrato a nitrito; es positivo para catalasa.

Datos histopatológicos

El diagnóstico es clínico, pero el examen más útil, sencillo y confirmador es la biopsia por rasurado (fig. 29-4). Se realiza con la hoja de un bisturí o de afeitar; se corta la capa córnea en sentido horizontal asiendo un fragmento de piel entre dos dedos; no hay hemorragia; no se requiere equipo quirúrgico ni anestesia.

La lesión está limitada a la capa córnea, se observa una depresión milimétrica crateriforme con paredes bien limitadas; en sentido vertical, miden 0.5 a 3 mm (fig. 29-4). En 98% de los afectados, se encuentran elementos cocoides o bacilares y filamentos delgados, a veces ramificados, con tabiques longitudinales y transversales; los fragmentos miden 0.5 a 1.5 micras. Se observan con hematoxilina y eosina (80%); son basófilos, pero al igual que con la tinción

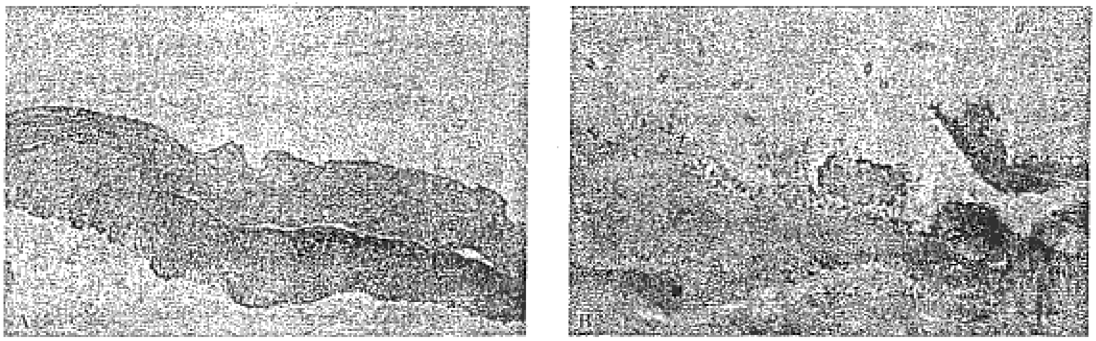


Fig. 29-4. Biopsia por rasurado. *A*, depresión crateriforme; *B*, elementos cocoides y bacilares (Gomori-Grocott).

de Gram, la interpretación plantea dificultades a pesar de la positividad para esos colorantes.

No son acidorresistentes. Los microorganismos se observan mejor con tinción de Gomori-Grocott (90%) (fig. 29-4) y ácido peryódico de Schiff (PAS) (86%) (fig. 29-5). En la superficie de la depresión, se encuentra un material opaco que puede ser depósito de tierra y, en dermis superficial, puede haber infiltrado inflamatorio.

Se han distinguido histológicamente dos tipos: uno superficial o menor y otro profundo, clásico o mayor; en el primero, se encuentran en la base de la depresión elementos cocoides y bacilares y, en el segundo, además, filamentos delgados en sentido vertical.

Datos de laboratorio

No hay pruebas séricas.

Diagnóstico diferencial

En general, el diagnóstico es clínico; no es indispensable el estudio microbiológico ni la biopsia. Puede confundirse con tiña de los pies (fig. 6-17, cap. 16), candidosis (candidiasis), tiña negra (fig. 9-3, cap. 9), hiperhidrosis, queratodermia punteada, eritrasma, arsenicismo crónico, verrugas plantares y síndrome de los nevos basocelulares. No debe confundirse con la dermatofilosis.

Complicaciones

Tiña de los pies.

Tratamiento

Deben eliminarse, en primer lugar, los factores predisponentes o los que predisponen a la persistencia de la enfermedad. Lo más eficaz son los toques con formol en solución acuosa al 1 a 2% una o dos veces al día, o glutaraldehído; también se pueden utilizar ungüento de Whitfield (vaselina con ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%), crema de yodoclorhidroxiquinina (Vioformo) al 3%, antibióticos tópicos, como gentamicina, ácido fusídico o mupirocina, así como

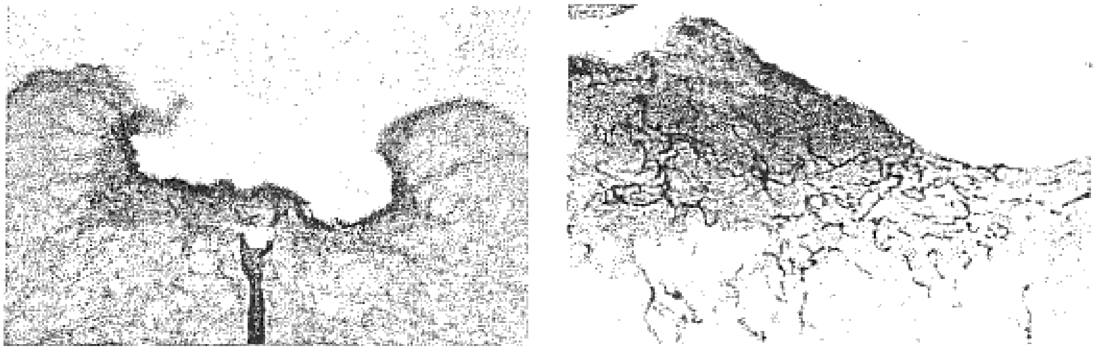


Fig. 29-5. Queratólisis punteada, elementos parasitarios.

eritromicina, tetraciclina o clindamicina, o cualesquiera de los imidazoles tópicos.

Para el control posterior conviene la higiene adecuada, los polvos antitranspirantes o la solución de cloruro de aluminio al 20%.

Dermatofilosis, estreptotricosis o eccema epidérmico

Fue descrita en 1915 por van Sacehen en Zaire (Congo belga); se origina por *Dermatophilus congolensis* que es un parásito obligado y puede ocasionar enfermedad exudativa de la piel de animales (vacas, burros, cabras, caballos, ovejas) y seres humanos; se presenta en 4 a 12% del ganado. Se manifiesta por exantema cutáneo pustuloso y exudativo que da lugar a costras y alopecia. Si afecta a seres humanos, se localiza en manos y se manifiesta por pústulas que curan solas. Se reproduce experimentalmente en conejos. El tratamiento consta de fomentos con sulfato de cobre y aluminio, es susceptible a penicilina, eritromicina, cloranfenicol, estreptomicina, tetraciclinas y trimetoprim con sulfametoxazol.

Pronóstico

Es benigno, el padecimiento se limita sólo al eliminar los factores predisponentes.

Bibliografía

Almeida de Jr HI, Castro de LA, Rocha NE et al. Ultrastructure of pitted keratolysis. Int J Dermatol, 2000;39:698-701.

Arenas R, Jiménez R, Díaz A, Cruz C, Moncada D, Herrera R, Domínguez-Soto L. Queratólisis plantar. Estudio clínico-epidemiológico, histopatológico y microbiológico en 100 pacientes. Dermatol Rev Mex, 1992;36(3):152-158.

Conti-Díaz IA, Cestau de Peluffo I, Civila E, Calegari L, Sanabria D, Viegas MC. Queratólisis en hoyuelos (pitted keratolysis) a forma hiperqueratósica y aislamiento del agente etiológico Corynebacterium sp. Med Cut ILA, 1987;XV:157-160.

Nordstrom KM, McGinley KJ, Cappiello L et al. Pitted keratolysis: The role of Micrococcus sedentarius. Arch Dermatol, 1987;123:1320-1325.

Prado N, Vera-Izaguirre D, Arenas R et al. Queratólisis plantar en pediatría. Informe clínico histológico de 13 casos. Dermol Pediatr Latin, 2004;2(2):117-124.

Rubel L. Pitted keratolysis and Dermatophilus congolensis. Arch Dermatol, 1972;105:584-586.

Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Rodríguez-Álvarez M et al. Tinea pedis y onicomicosis en niños de una comunidad indígena Mazahua. Gac Méd Méx, 2003;138(3):215-220.

Shelly B, Shelly ED. Coexistent erythrasma, trichomycosis axillaris and pitted keratolysis. An overlooked Corynebacterial trial. J Am Acad Dermatol, 1982;7(6):752-757.

Takama H, Tamada Y, Yano K et al. Pitted keratolysis: Clinical manifestations in 53 cases. Br J Dermatol, 1997;137(2):282-285.

Vázquez-López F, Pérez-Oliva N. Mupirocine ointment for symptomatic pitted keratolysis [letter]. Infection, 1996;24(1):55.

Vera DS, Arenas R. Queratólisis punteada. Dermatol Rev Mex, 2004;48(2):82-89.

Wohlrab J, Rohrbach D, Marsch WC. Keratolysis sulcata (pitted keratolysis): Clinical symptoms with different histological correlates. Br J Dermatol, 2000;143(6):1348-1349.

Zaias N, Taplin D, Rebel G. Pitted keratolysis. Arch Dermatol, 1965;92:151-154.

Sección VII

Micosis infrecuentes

Se estudian en esta sección micosis poco frecuentes, casi todas oportunistas; algunas se han observado sólo una vez o en escasas ocasiones; en otras, no se ha confirmado por completo la relación entre hongo y enfermedad, o incluso la causa es discutible. Dado que son hongos de baja virulencia, es probable que en algunas enfermedades no se desarrolle el agente causal y el hongo aislado sea un patógeno secundario. Este amplio número de enfermedades comprende micosis generadas por mohos o levaduras. La mayor parte de estas micosis depende de hongos que viven habitualmente como saprófitos del ambiente y actúan como oportunistas favorecidos por diversas circunstancias actuales, por lo cual el número de hongos potencialmente patógenos es ilimitado y, su tratamiento, difícil; casi siempre se recurre a anfotericina B, 5-fluorocitosina e imidazoles, con resultados variables; están en investigación nuevos antimicóticos sistémicos.

Se dividen en hialohifomicosis y feohifomicosis según se originen por hongos mucedináceos o por hongos pigmentados; las infecciones por *Scytalidium* pueden incluirse en ambos grupos ya que los agentes causales pertenecen tanto a los mucedináceos como a los dematiáceos.

Debido a que los hongos que ocasionan estas micosis son ubicuos, es importante la separación de contaminación, colonización e infección.

También se incluyen enfermedades por protozoarios acuáticos como *Rhinosporidium seeberi*, padecimientos debidos a algas como *Prototheca*, así como agentes recientemente incorporados a los hongos como *Pneumocystis carinii* (*P. jirovecii*).

30

Rinosporidiosis

Es probable que el primer caso haya sido observado en 1892 por Malbran en Argentina y, el segundo, en 1897 por Ellet en Estados Unidos. En 1900, Güillermo Seeber, condiscípulo de Posadas (cap. 16) y alumno del profesor Wernicke en Buenos Aires, describió el primer caso: estudió a un agricultor de 19 años de edad con un pólipo nasal y consideró al agente causal como un protozoario similar al encontrado por Posadas y le llamó *Coccidioides*.

En 1903, O'Kincaly, en India, comunicó un caso de sorospermosis que observó desde 1894 e introdujo el término *Rhinosporidium*. En 1905, Michin y Fanthum llamaron al microorganismo *Rhinosporidium kinealy*. En 1907, Wright publicó un caso originario de Tennessee, con lesiones nasales que había sido estudiado por Ellet en 1897.

En 1923, Ashworth publicó el primer caso en Escocia en un estudiante hindú con lesiones nasales; presentó una monografía de la enfermedad ante la *Royal Society of Edinburgh* y concluyó que el agente causal era un hongo y le denominó *Rhinosporidium seeberi*. En 1925, Denti, en Italia, informó el primer caso europeo. En 1964, Karunaratne publicó en Londres una de las monografías más completas. En 1974, David revisó la nomenclatura y publicó cuatro casos en la literatura otorrinolaringológica.

En 1950, Mendiola y Cortés Ochoa comunicaron el primer caso en México y, en 1969, Vega Núñez y Herrero observaron dos casos familiares. En 1975, González Mendoza y Austria revisaron la literatura mexicana y añadieron dos nuevos casos. En 1986, Levy, Meuten y Breitschwerdt cultivaron el hongo en células epiteliales.

En 1999, Ahluwalia propuso como agente etiológico un microorganismo procariótico unicelular, *Cyanobacterium* (*Microcystis*) *aeruginosa* que encontró en agua donde se bañaban pacientes con rinosporidiosis y también en muestras clínicas.

Definición

Micosis profunda de seres humanos y animales. Se origina por *Rhinosporidium seeberi*. Se manifiesta por lesiones mucocutáneas que afectan principalmente mucosa nasal y conjuntiva. Se caracteriza por pólipos vascularizados y friables de evolución crónica. El agente causal es un protozoario acuático no bien clasificado taxonómicamente; el diagnóstico se realiza al observar los esporangios en el estudio histopatológico.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita; predomina en regiones densamente pobladas y con malas condiciones higiénicas, pero se ha encontrado en todos los estados socioeconómicos. Desde 1964, se han recopilado en el mundo 2 000 casos, 88% proviene de India, Ceilán (Sri Lanka) y Brasil, donde es endémica (fig. 30-1). También existe en Estados Unidos, Argentina, Colombia, Venezuela, Irán, África, Asia y Europa; no se ha encontrado en Australia. En Serbia (Yugoslavia), recientemente se informó una epidemia de 21 casos, todos expuestos a la misma fuente de agua estancada.

Se presenta de los 3 a los 90 años de edad, predomina entre los 20 y los 40 años; la relación varón:mujer es de 8:1, la modalidad ocular es preponderante en mujeres y antes de la pubertad aparece por igual en ambos sexos. Afecta cualquier grupo étnico. No se ha demostrado transmisión interhumana; es probable que los casos familiares provengan de una fuente común en el

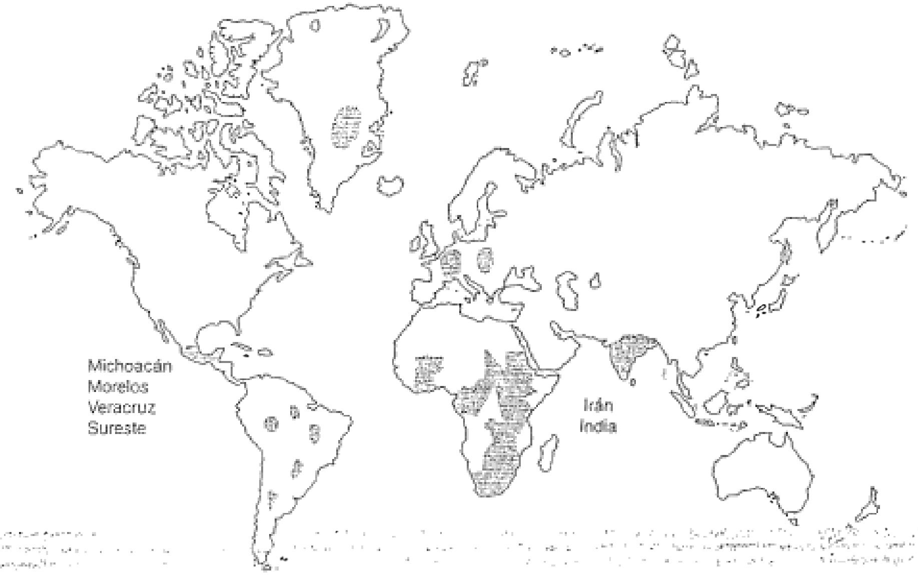


Fig. 30-1. Distribución mundial de la rinosporidiosis.

agua o suelo. Se observa más a menudo en personas que se bañan, nadan o trabajan en aguas estancadas. Como la infección ocular predomina en zonas áridas, se ha señalado al polvo como vector.

Se han comunicado 100 casos en animales: ganados vacuno, equino, bovino, así como en perros, patos y un pájaro; en peces, se ha observado una enfermedad parecida.

Etiopatogenia

Se origina de manera clásica por el hongo *Rhinosporidium seeberi* ([Wernicke, 1900] Seeber, 1912). En el pasado, se consideraba dentro de Zygomicotina, orden Chytridiales, familia Coccidiodaceae. Hoy en día, se considera un protozoario acuático, catalogado en el reino Protista dentro de Mesomycetozoa. Su clasificación taxonómica no es definitiva, su caracterización se basa en estudios ultraestructurales, componentes de la pared, ciclo de vida, componentes celulares y secuencia ribosomal del ácido desoxirribonucleico (DNA) (18S).

Tiene bajo potencial patogénico, o parece existir una resistencia natural a la infección, no se comporta como oportunista. Los casos de diseminación cutánea pueden depender de autoinoculación y se sabe que no deja inmunidad. Por los lugares geográficos donde predomina, se ha relacionado con ciertas costumbres religiosas, como bañarse en ríos durante algunas festividades o el hábito de limpiarse mecánicamente la nariz antes de entrar a las mezquitas; es probable que el agua de las abluciones sea el vehículo de transmisión.

Se considera una infección transepitelial que es probable que penetre por un traumatismo inoculador y realice *in vivo* un ciclo completo de desarrollo (fig. 30-2). Las esporas se introducen en la mucosa subepitelial cuando miden de 6 a 9 micras de diámetro (estado trófico); en esta etapa presentan pared de queratina, protoplasma claro y un solo núcleo vesiculoso. La espora crece desde 10 a 12 micras hasta 50 micras (etapa de crecimiento), no hay división nuclear y en el protoplasma aparece un material lipídico granular.

Pasa entonces de 60 a 150 o 300 micras (etapa de maduración); hay división nuclear; por dentro de la pared de quitina aparece una capa de hemicelulosa y se forma un poro; se producen alrededor de 2 000 núcleos y es posible encontrar 16 000 a 20 000 endosporas (esporangiosporas) dentro de esta gran vesícula (esporangio).

Las endosporas emigran hacia el poro y ocasionan su rotura; hay un material mucoide que embebe las endosporas, probablemente un

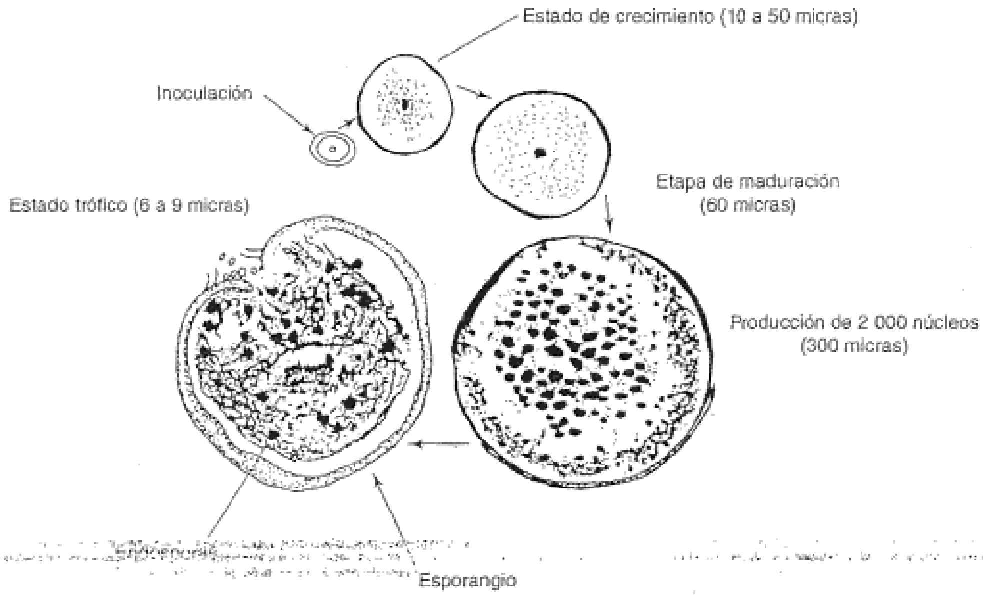

Estado de crecimiento (10 a 50 micras)
Inoculación
Etapa de maduración (60 micras)
Estado trófico (6 a 9 micras)
Producción de 2 000 núcleos (300 micras)
Endosporas
Esporangio

Fig. 30-2. Ciclo de desarrollo *in vivo* de *Rhinosporidium seeberi.*

polisacárido que inhibe la fagocitosis y previene la penetración de los medicamentos. Las endosporas representan esporas asexuadas, cada una tiene un núcleo con una estructura llamada cariosoma (presente en Protista) y da origen a un nuevo ciclo de desarrollo (fig. 30-3). El ciclo y los pólipos se han reproducido *in vitro* en cultivo de células epiteliales; fuera de esta circunstancia, no ha sido posible cultivarlo ni inocularlo.

La propuesta de *Microcystis aeruginosa* de un organismo procarionte como agente causal es poco probable.

Clasificación

Mucocutánea (nasal y conjuntival). Diseminada. Otras localizaciones.

Cuadro clínico

Se desconoce el periodo de incubación. En 70% de los enfermos, hay afección de la mucosa del tabique, los cornetes y el piso nasales. Al principio se presentan sensación de cuerpo extraño, defectos olfatorios, coriza y prurito, las lesiones son tumoraciones polipoides pequeñas, de color rosado, sésiles y cubiertas de puntilleo blanquecino (esporangios) que dan la apariencia de una frutilla (fresa); se acompañan de exudado mucoso o mucosanguinolento. En etapas tardías los pólipos son grandes, pedunculados, papilomatosos y hemorrágicos (fig. 30-4); pueden extenderse a nasofaringe y ocasionan disnea y disfagia (cara de rana). La evolución es crónica; se ha informado curación espontánea, así como evolución letal.

En 15%, se localiza en estructuras oculares (oculomicosis u oculosporidiosis), casi siempre unilateral; en 90%, afecta la conjuntiva palpebral y el saco lagrimal y puede destruir la esclera; las lesiones son rosadas, granulares y a veces exudativas; se acompañan de conjuntivitis, lagrimeo, fotofobia y eversión palpebral.

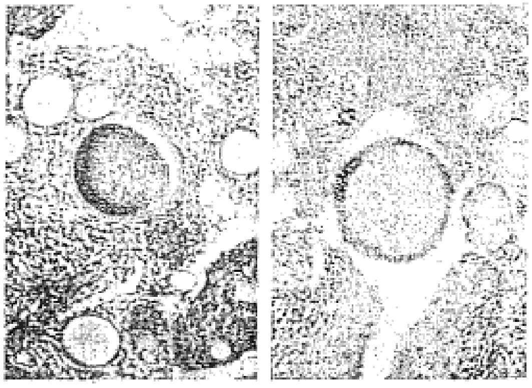


Fig. 30-3. *R. seeberi*, aspecto histopatológico, esporas y esporangios.

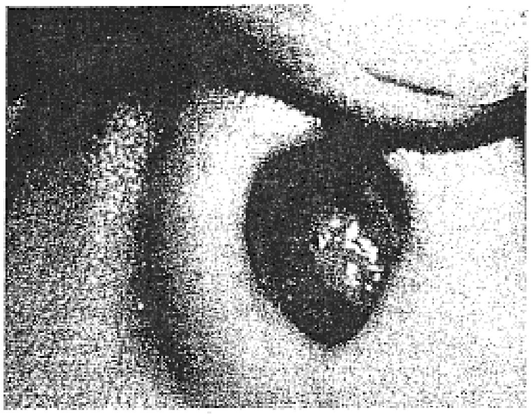


Fig. 30-4. Rinosporidiosis, pólipos nasales.

Excepcionalmente (8%) se ha descrito la presentación diseminada a órganos internos, o pápulas, nódulos y pólipos en piel, parte alta de las vías respiratorias, el oído externo, o la región anogenital e incluso huesos. La diseminación se ha explicado por autoinoculación, vía hematógena o inoculación directa.

Estudio micológico

El examen directo con hidróxido de potasio del exudado o del tejido macerado muestra los esporangios de 350 micras de diámetro y las esporangiosporas de 7 a 9 micras; a veces, los primeros se observan a simple vista; también es posible realizar frotis y tinción (fig. 30-2). Las estructuras parasitarias también se detectan con aspiración con aguja fina.

No se ha logrado el cultivo ni la enfermedad experimental; *in vitro*, en células epiteliales a temperaturas muy bajas, es posible completar su ciclo de reproducción.

Datos histopatológicos

Hay hiperplasia epitelial; el tejido conectivo presenta edema y está vascularizado y fibromatoso; hay datos de inflamación crónica con infiltrados de linfocitos, plasmocitos, neutrófilos, histiocitos y células gigantes tipo cuerpo extraño, con pocos eosinófilos. Con hematoxilina y eosina se observan los esporangios de 50 a 350 micras que semejan vesículas, y las esporangiosporas de 7 a 12 micras (fig. 30-3). Los primeros se tiñen con Gridley, PAS y Giemsa; las esporas sólo se colorean con este último; las células del esporangio se tiñen con mucicarmín de Mayer.

Se puede practicar citología y fluorescencia. Por microscopia electrónica, en las endosporas se han encontrado cuerpos electrodensos que parecen ser una reserva nutricia y, en los esporangios jóvenes, se han descrito cuerpos laminados.

Datos de laboratorio

No hay pruebas serológicas ni inmunitarias. Se precisa estudio otorrinolaringológico, oftalmológico y a veces radiográfico.

Diagnóstico diferencial

Pólipos nasales, mucocele, hemangiomas, condilomas acuminados y planos, tuberculosis y micobacteriosis, lesiones tumorales, criptococosis, rinoscleroma y leishmaniasis.

Por alteraciones histopatológicas, con *C. immitis* (fig. 16-9, cap. 16), *Cryptococcus* (fig. 21-8, cap. 21) y adiaspiromicosis (fig. 31-6, cap. 31), histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis.

Complicaciones

Infección agregada, hemorragia, perforación septal o crisis convulsivas.

Tratamiento

El único eficaz es la extirpación quirúrgica o la electrodesecación. Se recomienda la utilización concomitante de anfotericina B intralesional; el índice de recurrencias es de hasta 50%. Se han usado con resultados poco satisfactorios los antimoniales trivalentes y pentavalentes y diaminodifenilsulfona (DDS); esta última impide la maduración de los esporangios y puede usarse durante 12 a 18 semanas; además, es útil por su efecto antiinflamatorio.

Pronóstico

La evolución es crónica y benigna; la tasa de recurrencias es alta. Es excepcional la presentación diseminada grave.

Bibliografía

Ahluwalia KB. Culture of the organism that causes rhinosporidiosis. J Laryngol Otol, 1999;113(6):523-528.

Ahluwalia KB, Maheshwari N, Deka RC. Rhinosporidiosis: A study that resolves etiologic controversies. Am J Rhinol, 1997;11(6):479-483.

Al-Scrhani AM, Al Qahtani AS, Arafa M. Association of rhinoscleroma with rhinosporidiosis. Rhinology, 1998;36(1):43-45.

Arseculeratne SN, Ajello L. Rhinosporidium seeberi. In: Ajello L, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Vol 4. 9th ed. London: Arnold, 1998:595-615.

Campbell IT, Campbell G, Friedman H, Alvarez R. La rhinosporidiose au Brésil. Nouv Dermatol, 1990;9(9):746-748.

De Buen S, Durán S. Rinosporidiosis conjuntival. Presentación de un caso. An Soc Mex Oftal, 1969;42:47-51.

Gokhale S, Ohri VC, Subramanya H et al. Subcutaneous and osteolytic rhinosporidiosis. Indian J Pathol Microbiol, 1997;40(1):95-98.

González-Mendoza A, Austria B. Rinosporidiosis en México. Revisión de la literatura nacional y comentarios epidemiológicos a propósito de la observación de dos nuevos casos. Bol Soc Mex Microbiol, 1975;9:149-153.

Gori S, Scasso A. Cytologic and differential diagnosis of rhinosporidiosis. Acta Cytol, 1994;38:361-366.

Herr LA, Ajello JW, Taylos SN et al. Phylogenetic analysis of Rhinosporidium seeberi's 18S small subunit ribosomal DNA groups this pathogen among members of the protoctistan Mesomycetozoa clade. J Clin Microbiol, 1999;37:2750-2754

Kamal MM, Lulev AS, Mundhada SG, Bobhate SK. Rhinosporidiosis. Diagnosis by scrape cytology. Acta Cytol, 1995;39(5):931-935.

Kennedy FA, Buggage RR, Ajello L. Rhinosporidiose: A description of an unprecedented outbreak in captive swan (Cygnus sp.) and a nomenclature of Rhinosporidium seeberi. J Med Vet Mycol, 1995;37:157-165.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:695-706.

Kwon-Chung KT. Phylogenetic spectrum of fungi that are pathogenic to human. Clin Infect Dis, 1994;10(Suppl l): S1-S17.

Mendiola R, Cortés-Ochoa R. Rinosporidiosis. Primer caso en México. Rev Inst Salub Enf Trop, 1950;11:1-17.

Mendoza L, Herr RA. Ahluwalia KB. Causative agent of rhinosporidiosis. J Clin Microbiol, 2001;39(19):412-415.

Nayak S, Acharjya B, Davi B et al. Disseminated cutaneous rhinosporidiosis. Indian J Dermatol Venerol Leprol, 2007;73(39):185-187.

Portilla-Aguilar J, Reynosa-García M, Vivar-Mejía G. Rinosporidiosis nasal. Gac Méd Méx, 1977;113:363-365.

Radovanovic Z, Vukovic Z, Jankovic S. Attitude of involved epidemiologists toward the first European outbreak of rhinosporidiosis. Eur J Epidemiol, 1997;13(2):157-160.

Shanoy MM, Girisha BS, Bhandari SK et al. Cutaneous rhinosporidiosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2007;73(3):170-181.

Shrestha SP, Hennig A, Parija SC. Prevalence of rhinosporidiosis of the eye and its adnexa in Nepal. Am J Trop Med Hyg, 1998;59(2):231-234.

Thappa DM, Venkatesan S, Sirka CS et al. Disseminated cutaneous rhinosporidiosis. J Dermatol, 1998;25(8):527-532.

Thianprasit M. Rhinosporidiosis. In: Jacobs PH, Nall L. Antifungal drug therapy. New York: Marcel-Dekker, 1990:99-106.

Vega-Núñez J, Herrero A. Dos casos de rinosporidiosis familiar. Dermatol Rev Mex, 1966;10:448-508.

Venkateswaran S, Date A, Job A, Mathan M. Light and electron microscopic findings in rhinosporidiosis after dapsone therapy. Trop Med Int Health, 1997;2(12):1128-1132.

Vukovic Z, Bobic-Radovanovic A, Latkovic Z, Radovanovic Z. An epidemiological investigation of the first outbreak of rhinosporidiosis in Europe. J Trop Med Hyg, 1995;98(5):333-337.

31

Hialohifomicosis y feohifomicosis

En 1907, De Beurmann y Gougerot la describieron como una variedad de esporotricosis. En 1967, Mariat, Segertain, Destombes y Derasse revisaron sus variantes clínicas y acuñaron el nombre de "faeoesporotricosis". En 1974, Ajello propuso el término "feohifomicosis" y, en 1978, Zaias, el de "cromohifomicosis", cuyo prefijo "cromo" significa lo mismo que el del anterior, es decir, pigmentado. Originalmente Matruchot llamó al hongo *Sporotrichum gougerotii* y después fue trasladado al género *Exophiala* como *E. gougerotii*. En 1983, McGinnis y Ajello lo consideraron como sinónimo de *E. jeanselmei*.

El género *Wangiella* fue establecido por McGinnis en 1977 para colocar a *Hormiscium dermatitidis*, descrito por Kano en 1934, pero De Hoog no concordó con esta clasificación y colocó el hongo en el género *Exophiala*, por lo que esta denominación permanece controversial.

En 1911, Band, en Florencia, describió con el nombre de oidiomicosis cerebral un padecimiento con nódulos cerebrales múltiples y pigmentados comparables con un sarcoma melanótico. En 1912, Saccardo denominó al hongo aislado *Torula bantiana*. En 1952, Binford, Thompson, Gorham y Emmons informaron el primer caso en Estados Unidos e identificaron a *C. trichoides* como una nueva especie. En ese mismo año, King y Collette comunicaron un segundo caso con características histopatológicas y micológicas similares. En 1957, Fukoshiro publicó un caso con cromoblastomicosis y metástasis cerebrales letales, debido a *F. pedrosoi*. En 1960, Borelli consideró que *Torula bantiana* era similar a *C. trichoides*; quienes no aceptaron esta interpretación continuaron llamando a la descripción original "micosis de Band".

HIALOHIFOMICOSIS

Definición

El concepto de "hialohifomicosis" fue acuñado por Ajello y McGinnis para infecciones micóticas cuando en su modalidad parasitaria no hay pigmento en las paredes celulares. En sentido amplio, el término incluye aspergilosis, geotricosis, seudoallescheriasis, queratomicosis, fusariosis, pitiosis, infecciones por especies de *Scopulariopsis*, de *Paecilomyces*, de *Beauveria* e incluso basidiomicosis. Sin embargo, éste es un concepto dinámico que no reemplaza nombres establecidos (p. ej., aspergilosis) por el uso y que deben conservarse para evitar confusiones. Hoy en día, se consideran entre los agentes etiológicos más de 20 géneros y 70 especies.

Fusarium es un hongo que puede ocasionar pérdidas económicas en la agricultura o morbilidad y mortalidad en animales y personas inmunodeficientes. En 1913, en Liberia, se informó una epidemia por ingestión de granos contaminados con *Fusarium* que contenían una micotoxina que produce aleuquia tóxica alimentaria que puede ocasionar síntomas gastrointestinales, supresión de médula ósea y muerte. Recientemente, en Francia, se han comunicado 31 casos de infecciones sistémicas en inmunodeficientes.

Por la colonización de lentes de contacto, puede dar lugar a queratitis y, cuando se presenta en quemaduras o heridas, es crucial la separación entre contaminación, colonización o invasión. Causa onicomicosis blanca superficial casi siempre acompañada de paroniquia, puede afectar los tejidos vecinos y generar eccema y celulitis. El desarrollo en uñas puede ser colonización, pero quizás origine una enfermedad y ésta se detecta por cambios en las mismas; bajo vendajes oclusivos, puede invadir la piel. El micetoma es un ejemplo de enfermedad cutánea y de tejido celular o hueso e incluso puede ocasionar infección sistémica.

Infecciones por *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Trichosporon* y basidiomicetos

Rhodotorula (rodotorulosis)

Es un contaminante habitual del laboratorio que produce colonias lisas y brillantes con pigmentos carotenoides, no fermentan glúcidos y son ureasa positivos. Puede generar infecciones sistémicas, pulmonar, renal y de sistema nervioso central; se asocia a catéteres venosos o aplicación intravenosa de soluciones contaminadas, prótesis valvulares o diálisis peritoneal. *Rhodotorula mucilaginosa* es de distribución universal, se aísla de la naturaleza, la piel y las mucosas del ser humano y de animales (cap. 20 y fig. 31-1).

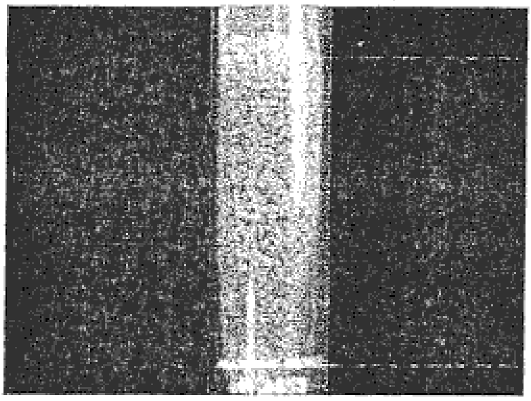


Fig. 31-1. *Rhodotorula* sp.

Geotrichum (geotricosis)

Micosis oportunista ocasionada por *Geotrichum candidum* (Link y Persoon, 1922) (fig. 31-2) y *G. capitatum*, que tienen su estado teleomorfo en *Galactomyces* y *Dipodoascus*. Forman parte de la flora cutánea y gastrointestinal; el primero también se encuentra en leche, fruta y vegetales. Se han descrito lesiones en mucosa bucal o vaginal, piel, uñas o incluso enfermedad intestinal o broncopulmonar. El hongo se comporta como oportunista y casi siempre se relaciona con otras alteraciones o con inmunodepresión, sin embargo, la relación patógena parece dudosa.

En 1809, Link aisló el hongo de hojas en putrefacción. En 1842, Bennett lo diferenció de *Candida* y lo aisló en una caverna de origen tuberculoso. En 1916, Linossier y, en 1928, Martin, informaron presentaciones pulmonares.

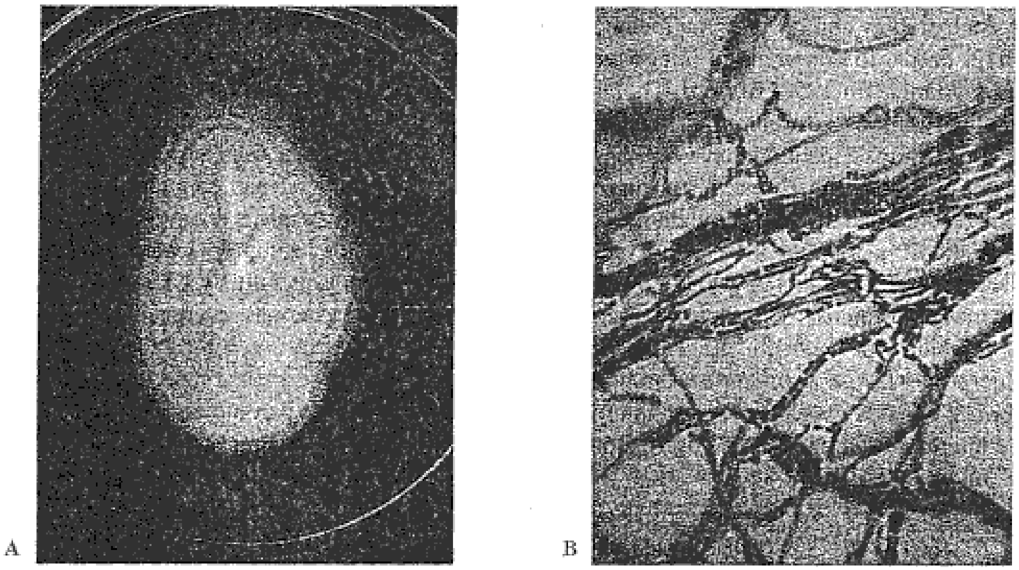


Fig. 31-2. *Geotrichum* sp. *A*, colonia; *B*, astrosporas.

En 1935, Ciferri y Redaelli describieron los primeros casos cutáneos, pero hoy no se aceptan universalmente. En 1946, Almeida, Lacaz y colaboradores comunicaron los primeros tres casos gastrointestinales. En 1964, Chang y Buerger informaron acerca de un paciente con lesiones diseminadas. En 1967, Rodríguez estudió en España un niño con nódulos faciales y Lavalle, en México, identificó *G. candidum*, pero no se demostró por completo su participación causal. En 1987, Bonifaz y Aristimuño informaron tres casos superficiales con afección de piel, uñas y mucosa bucal, respectivamente.

Es cosmopolita e infrecuente. Las manifestaciones clínicas son variadas. Puede causar enfermedad bronquial o broncopulmonar parecida a tuberculosis; hay tos con expectoración mucoide, que puede ser blanquecina, purulenta o hemoptoica; es posible que haya traqueítis y asma; la evolución es crónica y rara vez fulminante. En boca afecta lengua, velo del paladar, carrillos y encías; se caracteriza por eritema y placas mucosas blanquecinas; puede contribuir de manera secundaria a la lengua negra vellosa (fig. 20-1, cap. 20).

En piel se han descrito lesiones intertriginosas en axilas, ingles, regiones submamarias y surco interglúteo; hay eritema, escamas y maceración; en ocasiones, se detectan placas satélite; se acompaña de prurito. Puede afectar uñas, en especial de manos, las cuales son quebradizas, con estrías y cambios de coloración; a veces se presenta onicólisis e inflamación periungueal. Se han observado modalidades profundas y casos generalizados.

En esputo, escamas o exudado, se realiza examen directo con hidróxido de potasio, solución fisiológica o yodopovidona (lugol). Se observan filamentos tabicados y elementos ovales, rectangulares o esféricos de 4 a 8 micras de diámetro (en forma de barril). También se identifican en un frotis coloreado con tinción de Gram.

El cultivo se realiza en medios habituales, como el de Sabouraud solo o con antibacterianos, pero sin cicloheximida (Actidione), ya que es inhibidor. Se incuba a la temperatura ambiente. En dos a cinco días, se obtienen colonias de color blanco o beige, de aspecto aterciopelado; luego son finamente vellosas, radiadas, plegadas y húmedas (fig. 31-2).

En el estudio microscópico, se encuentran filamentos tabicados que se disocian en artrosporas rectangulares de 4 por 10 micras; se disponen una tras otra y recuerdan vagones de ferrocarril (fig. 3-29, cap. 3); después se redondean sus ángulos y semejan levaduras ovales (fig. 3-41, cap. 3); si éstas germinan se producen artrosporas, pero nunca blastosporas. El hongo asimila glucosa y galactosa, no desdobla arbutina ni reduce tetrazolio, no fermenta azúcares y es negativo para ureasa. No se realiza inoculación en animales.

En el examen histopatológico, se encuentran datos de supuración y necrosis con infiltrados de linfocitos, histiocitos y algunas células gigantes. Se observan filamentos tabicados, con artrosporas. Se visualizan mejor con ácido peryódico de Schiff (PAS) o tinción de Gomori-Grocott. No se practica intradermorreacción ni estudios serológicos. En las radiografías de tórax, es posible encontrar infiltrados densos y cavitación en hilios y ápices pulmonares.

El diagnóstico diferencial comprende aspergilosis (fig. 23-1, cap. 23), candidosis (candidiasis) y granuloma candidósico (figs. 20-1 y 20-14, cap. 20), amibiasis intestinal, así como onicomicosis por dermatófitos (fig. 6-18, cap. 6) o por *Candida* (fig. 20-11, cap. 20).

En el examen directo, se confunde con dermatófitos y *Candida*; en el cultivo, con *Acremonium* (fig. 31-9) y *Coccidioides immitis* (figs. 16-10 y 16-11, cap. 16) y, en el estudio microscópico de los cultivos, con *Candida* (fig. 20-19, cap. 20) y *Trichosporon* (fig. 8-6, cap. 8).

No hay tratamiento específico; algunos enfermos mejoran con yoduro de potasio, 3 a 6 g/día, por vía oral, o nistatina en aerosol (1 millón 500 mil U) o tabletas (500 000 U) según la presentación clínica. En mucosas, se prescribe violeta de genciana en solución acuosa al 1% o nistatina en solución o gel (200 000 U/ml). En piel, se puede aplicar cualesquiera de los derivados imidazólicos. En modalidades diseminadas y sistémicas, se recurre a anfotericina B y ketoconazol.

Trichosporon (tricosporiosis o tricosporonosis)

Micosis originadas por *Trichosporon beigelii* (fig. 8-6, cap. 8), el agente causal de piedra blanca y otras especies señaladas en el capítulo correspondiente (cap. 8); son hongos filamentosos de la familia Cryptococcaceae, presentan artroconidios y blastosporas, por lo que también se estudian entre las levaduras.

Es factible aislarlos de la piel sana, bucofaringe y heces o puede dar enfermedad sistémica en inmunodeficientes, en especial pacientes leucémicos, neutropénicos, con neoplasias, receptores de prótesis valvulares, sujetos con trasplante de órganos o con tratamiento con citostáticos. Los hongos se manifiestan por neumonía, endocarditis, sepsis o localizaciones en otros órganos; en piel, pueden encontrarse pápulas purpúricas como consecuencia de fungemia.

En inmunocompetentes hay casos que afectan uñas, pliegues o pies y recuerdan las dermatofitosis y las candidosis. En estudios sistemáticos, el autor ha encontrado *T. cutaneum* con una frecuencia de 0.56% y en 9.8% de pacientes diabéticos.

El diagnóstico se confirma por la obtención del cultivo del órgano afectado o por hemocultivo, aislamiento en líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros líquidos. Se realiza en medio de Sabouraud sin cicloheximida. En la biopsia, se encuentran artroconidios y levaduras. Puede dar reacción cruzada con la prueba látex para detección de *Cryptococcus*. En el tratamiento, se ha usado anfotericina B, 5-fluorocitosina, miconazol y fluconazol.

Basidiomicosis

Es ocasionada por basidiomicetos que pertenecen a Basidiomycota, muchos de éstos son patógenos para plantas o saprófitos. Son mohos, pero pueden tener estados levaduriformes en su ciclo. Muchos de estos hongos causan micetismo, efectos alucinógenos o alergia, y pocos se han asociado con verdaderas infecciones en seres humanos. Se ha descrito *Schizophyllum commune* que se ha encontrado en úlceras orales y uñas.

Adiaspiromicosis

Micosis infrecuente causada por especies del género *Emmonsia*; recibe el nombre por las esporas presentes en tejidos y que se conocen como adiasporas o adiaconidios. Afecta fundamentalmente a roedores, pequeños mamíferos y casi nunca a seres humanos, en quienes afecta pulmones y generalmente es autolimitada, benigna y asintomática, rara vez progresiva o letal. Es originada por *Emmonsia parvum* (Emmons y Ashburn, 1942 [Ciferri y Montemartini, 1959]) y *E. crescens* (Emmons y Jellison, 1960); otras especies, como *E. brasiliensis* y *E. ciferna*, han sido reclasificadas gracias a las técnicas moleculares, algunos autores todavía consideran al agente causal en el género *Chrysosporium* y otros separan las especies en variedades: *E. parva* variedad *parva* y *E. crescens* variedad *crescens* (von Arx, 1973; van Oorschot, 1980; Kwon-Chong y Bennet, 1992). Su estado teleomorfo es *Ajellomyces crescens* (Sigler, 1996). Hay una relación cercana con *Blastomyces dermatitidis*.

En 1939, Kirschenblatt identificó un parásito fúngico en quistes pulmonares de roedores, pero no logró cultivarlo. En 1942, Emmons, en pulmones de roedores con coccidioidomicosis, aisló un microorganismo que llamó *Haplosporangium parvum*. En 1959, Ciferri y Montemartini lo clasificaron como *Emmonsia parvum*. En 1960, Emmons y Jellison describieron *E. crescens*, que para algunos es una variedad de la anterior. En 1964, Doby-Dubois, Chemel y colaboradores encontraron el primer caso en seres humanos. En 1968, Padhye y Carmichael transfirieron el hongo al género *Chrysosporium*. En 1971, Cueva y Little, en Honduras, informaron un segundo caso pulmonar. En 1977, Quilici, Orsini y colaboradores comunicaron un caso diseminado con lesiones cutáneas. En 1998, Drouhet, Guého y Gori identificaron *E. pasteuriana* en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Es cosmopolita y muy infrecuente. Se han informado unos 50 casos en seres humanos en 12 países y atribuibles a *E. crescens*: Argentina, Brasil, Venezuela, Guatemala, Honduras, Alemania, España, la antigua Checoslovaquia, Francia, Rusia y Estados Unidos, entre otros. Es frecuente en roedores, armadillos y en algunos animales carnívoros; la incidencia aumenta en primavera; en ocasiones, hay brotes epidémicos de neumonías letales.

En seres humanos, se encuentran como factores predisponentes: neumopatía quística, tuberculosis, aspergilosis, hipertensión, silicosis o metástasis pulmonares; se ha descrito recientemente en SIDA, y en todos los casos se ha recuperado el hongo en cultivo, manifestándose como enfermedad pulmonar o diseminada con afección de huesos y médula ósea.

Al principio, esta micosis se confundió con un padecimiento ocasionado por protozoarios. El microorganismo causal originalmente es *Chrysosporium parvum* ([Emmons y Ashburn] Carmichael, 1962) y *C. parvum* variedad *crescens*. Ahora se aceptan *Emmonsia parvum*, *E. crescens* y *E. pasteuriana* (Drouhet, Guého y Gori, 1998), hongos que se aíslan del suelo, y de las vías respiratorias de roedores de lugares desérticos, bosques o trópicos. El hongo penetra por inhalación y da lugar a adiaconidios debido a la temperatura corporal; es decir, produce esporas que aumentan de tamaño sin reproducirse y se transforman en grandes esporas redondas de pared gruesa y sin esporas internas (fig. 31-3); pueden confundirse con esférulas de *C. immitis*.

El cuadro clínico comprende enfermedad broncoalveolar, pero puede haber modalidades sistémicas e incluso afección de piel y osteomielitis; las lesiones cutáneas quizá se deban a diseminación o a inoculación primaria. En las presentaciones respiratorias graves, la muerte depende de obstrucción mecánica.

En el estudio histopatológico, se observa reacción celular mínima o un verdadero granuloma tuberculoide. Los adiaconidios miden 10 a 13 micras de diámetro en la variedad *parvum* o 200 a 400 micras en la variedad *crescens*; presentan paredes gruesas y en láminas, citoplasma vacuolado con un solo núcleo o son multinucleados (variedad *crescens*). Las capas internas de la pared se tiñen con PAS.

El cultivo se realiza dentro de los medios habituales, a 25°C. Se obtienen colonias glabras e incoloras; luego producen micelio aéreo y coremios. En el examen microscópico, se observan hifas ramificadas y tabicadas, y conidióforos que generan conidios esféricos de 3 a 4 micras con equinulaciones finas; estas esporas pueden dar lugar a otras. La fase parasitaria se reproduce en gelosa sangre a 37 o 40°C. Los filamentos degeneran y los conidios aumentan de tamaño conservando un solo núcleo; en la variedad *crescens*, estos adiaconidios son de mayor tamaño y multinucleados.

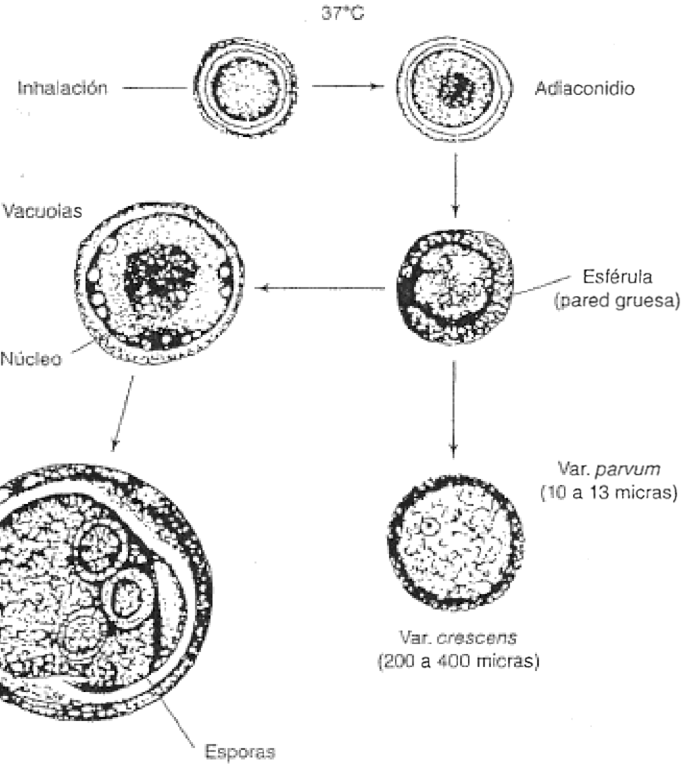


Fig. 31-3. Ciclo *in vivo* de *Chrysosporium parvum* variedad *crescens*.

En el tratamiento se han usado anfotericina B, antituberculosos e imidazoles, asociados a corticosteroides.

Pseudallescheriasis (allescheriosis, allescheriasis, monosporiosis, petriellidosis, seudoallescheriasis)

Micosis causada por *Petriellidium* (*Pseudallescheria*) *boydii*, con un estado anamorfo *Sedosporium* (*Monosporium*) *apiospermun* y es sinanamorfo *Graphium eumorphoum*. Estas micosis tienen distribución mundial, pero *S. prolificans* tiene predilección por España y Australia. Origina micetoma (99%), queratitis, sinusitis, infecciones de sistema nervioso central u osteoarticulares y de órganos internos, en especial pulmones. La inoculación puede ser traumática y la evolución crónica, o bien aguda y grave si se presenta en inmunodeficientes. Responde poco a los antimicóticos, los fungomas pueden mejorar con la extirpación quirúrgica y miconazol por vía intravenosa.

En 1889, Harz y Bezold aislaron, en un paciente con otitis crónica, un hongo que llamaron *Verticillium graphii* que a la luz de los conocimientos actuales parece corresponder a *P. boydii.*

En 1911, Saccardo y Radaeli mencionaron en diferentes publicaciones a un paciente de Tarozzi (1909) con una micosis del pie ocasionada por *Monosporium apiospermum*, hifomiceto asexuado. En 1919, Castellani denominó a esta fase imperfecta *Scedosporium apiospermum.* En 1922, Shear describió como agente de micetoma un ascomiceto homotálico: *Allescheria boydii.* En 1943, Negroni, Herrmann y Fisher llamaron a esta fase sexuada *Pseudallescheria sheari.* En 1944, Emmons demostró la conexión entre los estados anamorfo y teleomorfo de este hongo. En 1970, Maloch transfirió la fase perfecta al género *Petriellidium*, pero en 1984, McGinnis, Padhye y colaboradores lo colocaron otra vez en *Pseudallescheria* (cap. 4).

El padecimiento es una micosis cosmopolita. Se considera como la causa más frecuente de micetomas por granos blancos (cap. 12). Se han informado unos 70 casos de localización pulmonar. El micetoma es más habitual de los 20 a 40 años de edad y en varones, en una relación respecto de las mujeres de 4:1; afecta sobre todo a campesinos. La otitis predomina en niños (cap. 11).

Las otras modalidades clínicas dependen de los factores predisponentes: linfomas, leucemias, cavidades o quistes pulmonares, uso de glucocorticoides o citotóxicos, o inmunodepresión. Se ha observado en Estados Unidos, Canadá, Rumania, Venezuela, Argentina, Sudán, Somalia, Senegal, India y México. Predomina en regiones con precipitación pluvial alta (1 000 a 2 000 mm^3) y no se encuentra en zonas áridas.

El cuadro clínico depende de la localización y la presentación clínica; el de micetoma es similar al de eumicetomas ya descritos (cap. 12). La modalidad pulmonar tal vez sea alérgica por colonización broncopulmonar, bola fúngica en cavernas tuberculosas o invasora neumónica; es posible que haya sinusitis, meningitis o abscesos cerebrales, artritis y osteomielitis (*P. prolificans*, antes *S. inflatum*), endocarditis consecutiva a implantes valvulares, abscesos cutáneos o nódulos esporotricoides, incluso queratitis (cap. 10), endoftalmitis y otomicosis.

En el examen directo, se observan filamentos hialinos o granos (fig. 12-26, cap. 12). El cultivo se realiza en los medios habituales sin cicloheximida, y a temperatura ambiente, pero la óptima es de 30 a 37°C. La producción de cleistotecios se estimula en agar-papa (patata) o harina de avena. La colonia crece con rapidez y muestra abundante micelio aéreo y aspecto velloso; en ocasiones radiada; al principio es de color blanquecino y luego, ligeramente café (marrón); el reverso de la colonia es gris o negro.

En el estudio microscópico, se observan hifas hialinas de 1 a 3 micras de diámetro y anelosporas de 4 por 6 o 9 por 10 micras, ovaladas o en forma de limón, que se producen de modo aislado o constituyendo grupos a los lados de los conidióforos; estos últimos se agrupan en sinemas o coremios. Los cleistotecios son globosos, miden 100 a 300 micras y contienen astas con ocho ascosporas (fig. 12-34, cap. 12). El hongo asimila glucosa, urea, nitrato de potasio y amonio, pero no lactosa ni maltosa. Si se inocula en ratones produce tortícolis.

El diagnóstico diferencial comprende micetomas actinomicéticos (figs. 12-2 a 12-14, cap. 12), aspergilosis (fig. 23-1, cap. 23) y zigomicosis rinocerebral (fig. 22-3, cap. 22).

El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica, anfotericina B, miconazol por vía intravenosa o ketoconazol por vía oral.

Peniciliosis (*Penicillium*)

(Link y Gray, 1821)

Hay alrededor de 200 especies. En los cultivos en medios habituales, es un hongo de crecimiento rápido y aspecto granuloso o pulverulento; al principio es blanquecino y después verde amarillento o verde oscuro (figs. 31-4 y 31-5), en ocasiones azulado con bordes blanquecinos, y el reverso es marrón o rojo. En el estudio microscópico, se observan fiálides aisladas o en conidióforos ramificados o no, con ramificaciones secundarias (métulas) en las que se disponen las fiálides con cadenas de conidios redondeados, lisos o rugosos; toda la estructura tiene aspecto de brocha o *penicillus* (fig. 31-6).

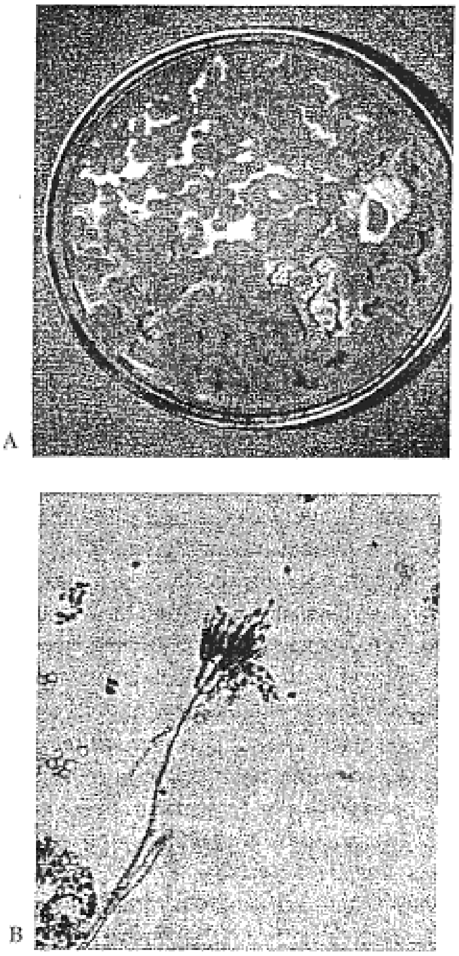


Fig. 31-4. *Penicillium* sp. *A*, cultivo; *B*, aspecto microscópico, fiálides ramificadas con aspecto de "brocha" o "pincel".

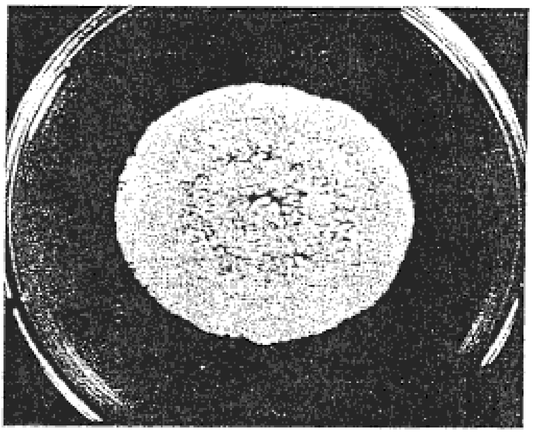


Fig. 31-5. Colonia de *P. marneffeii* en medio de Sabouraud.

Sólo *Penicillium marneffeii* es patógeno para animales y seres humanos, es la única especie de este género identificada como dimórfica. Produce una micosis oportunista del sistema reticuloendotelial en pacientes que viven o viajan a Asia, y es más frecuente en Tailandia, China, Hong Kong, Vietnam e Indonesia; en áreas no endémicas, se ha informado en Holanda, Australia, Francia e Italia. En 1956, esta micosis fue descrita por Capón y colaboradores en una rata china en cautiverio en el instituto Pasteur de Indonesia en Dalat (Vietnam) y, en 1959, el hongo fue identificado por Segretain.

La micosis es ocasionada por *Penicillium marneffeii* (Segretain, Capponi y Sureau, 1959), que desde el punto de vista filogenético se relaciona con especies del género *Biverticillium* y las especies sexuadas *Talaromyces* (LoBuglio y Taylor, 1995). Originalmente se describió una enfermedad en la rata del bambú (*Rhizomys sinensis*) en el sudeste asiático, después en pacientes inmunocompetentes, pero no hay evidencia que se transmita de animales a seres humanos; es más frecuente en inmunodeficientes en tratamiento con corticosteroides, en linfoma, en tuberculosis y, de manera más reciente, se ha observado en la modalidad epidémica en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Hasta 1995, se conocían 194 casos en inmunocompetentes y 148 en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el hospital

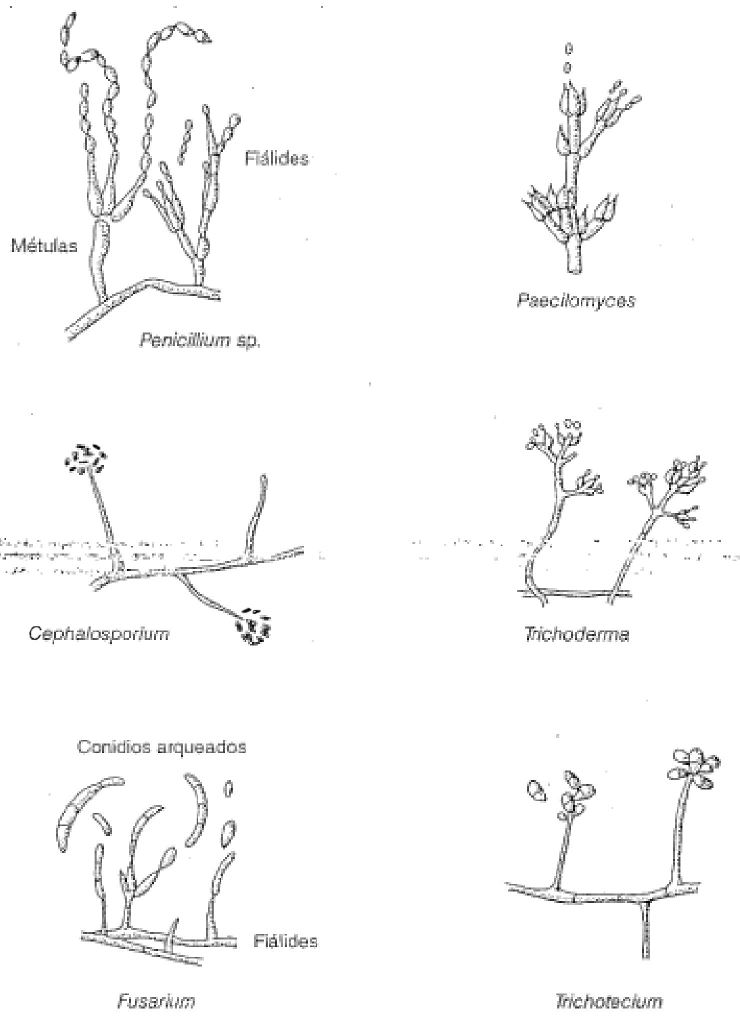


Fig. 31-6. Modos de reproducción de algunos hongos hialinos oportunistas.

universitario de Chiang Mai en Tailandia, entre 1991 y 1994, se estudiaron 550 enfermos. Se ha informado un caso de un médico congolés con infección por VIH que adquirió la enfermedad durante un curso de entrenamiento en el Instituto Pasteur; como no trabajó directamente con el hongo, se presume por esto la alta contagiosidad del mismo. Causa lesiones granulomatosas pulmonares (71 a 86%) únicas o miliares, así como infecciones diseminadas casi siempre letales que se acompañan de fiebre, anemia, reducción de peso, linfadenopatía (46 a 56%), hepatosplenomegalia (43 a 50%), afección de médula ósea y, en 50%, ocurre trastorno de piel con pápulas o lesiones nodulares.

En la forma parasitaria obtenida por aspirado de médula ósea, el microorganismo es intracelular ovalado, de 2 a 4 micras y se reproduce por división directa, no por gemación, se tiñe con hematoxilina y eosina, PAS, y tinciones de Wright y de Giemsa. A temperatura ambiente, en agar glucosa-peptona o infusión cerebro-corazón, es un moho blanquecino que emite un pigmento rojo en el medio de cultivo. La reproducción es clásica del género *Penicillium*, en el vértice del conidióforo se originan métulas con cuatro a cinco fiálides en verticilo con forma de botella, con conidios elipsoidales o globosos en cadenas (figs. 31-5 y 31-6).

A 37°C en agar sangre o medios sintéticos, muestra fase dimorfa levaduriforme. Cruza con *Aspergillus*; se practica estudio de exoantígenos por inmunodifusión, anticuerpos fluorescentes y anticuerpos monoclonales EB-Al; por Inmuno-

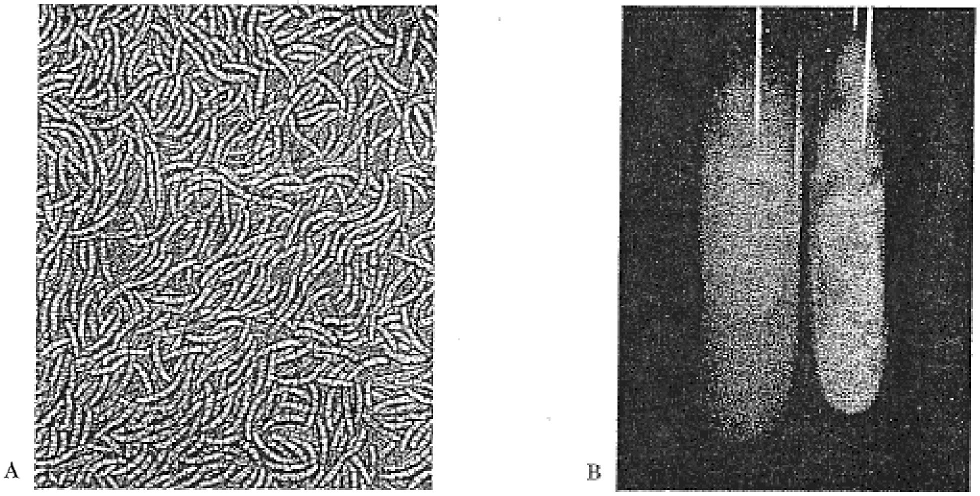


Fig. 31-7. *A*, examen directo de córnea con presencia de conidios; *B*. cultivo de *Fusarium*.

blot, se ha sugerido el potencial de aplicación de dos proteínas (54 y 40 kDa) inmunorreactivas y relativamente específicas para la infección. Para su identificación se desarrollan técnicas de aglutinación de látex, ELISA (prueba inmunoabsorbente enzimática) y técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El tratamiento se establece con anfotericina B durante dos semanas por vía intravenosa, seguida de itraconazol, 400 mg por vía oral por 10 semanas; este último medicamento se ha usado también en la profilaxis secundaria a la dosis de 200 mg/día.

Infecciones por *Fusarium*

Las micosis ocasionadas por el género *Fusarium* antes se llamaban impropiamente fusariosis o fusariomicosis, tienen una distribución cosmopolita (figs. 31-7 y 31-8). Se ha aislado frecuentemente en muestras de granos almacenados, donde algunas especies son capaces de producir fusariotoxinas y metabolitos secundarios en forma natural y en regiones templadas. Puede originar infecciones localizadas o sistémicas, como onicomicosis (blanca superficial), queratitis (cap. 10), lesión cutánea localizada, colonización de quemaduras, micetoma, endocarditis, abscesos cerebrales o enfermedad sistémica que suscita lesiones cutáneas (80%) de tipo vasculitis fúngica o pústulas (fig. 31-10). Recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos ha llamado la atención sobre una epidemia de infecciones oculares que se inició en Singapur y vinculada con el uso de lentes de contacto y una solución para limpiarlos (ReNu, Baush & Lomb) que fue retirada del mercado voluntariamente por el mismo laboratorio.

Las presentaciones diseminadas de mortalidad muy alta (25 a 51%) ocurren sobre todo en pacientes con enfermedades hematológicas, como leucemia y en tratamiento con quimioterapéuticos y trasplante de médula. Estos casos se deben a *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. verticilloides* (moniliforme). El pronóstico se relaciona fundamentalmente con la recuperación de neutrófilos; se utiliza anfotericina B, especialmente la presentación liposomal, voriconazol y posaconazol; también se recomiendan el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de granulocitos-macrófagos y probablemente la mejor opción es combinar anfotericina B con un triazol.

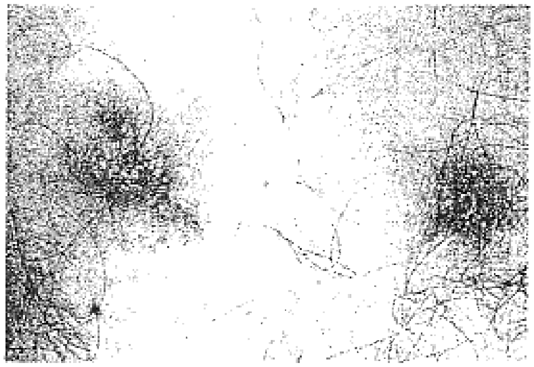


Fig. 31-8. Fusariosis diseminada con lesiones cutáneas.

Fusarium es un hifomiceto clasificado en los ascomicetos, pero la identificación es difícil y se basa en la reproducción anamorfa; se utiliza medio de Sabouraud, agar-patata (con dextrosa o sacarosa) y agar jugo de tomate con verduras. Hay sistemas de nomenclatura taxonómica que han permitido identificar 33 especies. El hongo produce colonias de crecimiento rápido, vellosas o algodonosas; emite pigmento de color lila o rosado, que puede variar de una especie a otra o con las resiembras. Las células conidiógenas están aisladas o agrupadas en esporodoquios (fig. 3-26, cap. 3), la producción de conidios es estimulada por la luz y éstos se generan en fiálides sin collarete que pueden tener un poro o más (monofiálides y polifiálides) y se clasifican en: microconidios, mesoconidios y macroconidios (fig. 3-22, cap. 3).

Los microconidios son elipsoidales, ovoides o globosos, son unicelulares o tienen un tabique, y los mesoconidios y macroconidios tienen forma de media luna con algunos tabiques transversales (cap. 10) (figs. 3-22 a 3-26, cap. 3) (fig. 10-3, cap. 10); la parte distal es más o menos redondeada y la proximal tiene una cicatriz plana (célula pie).

Fusarium solani es de crecimiento regular, de color grisáceo, produce un pigmento de azulado a marrón, microconidios abundantes cilíndricos u ovales, macroconidios con dos a tres tabiques y clamidoconidios abundantes.

Fusarium oxysporum genera colonias de crecimiento rápido, de color rosado con matices púrpuras, tiene microconidios abundantes, macroconidios con tres a cinco tabiques en conidióforos más o menos ramificados y clamidoconidios globosos aislados o en cadena.

Fusarium moniliforme es de crecimiento rápido y da lugar a una colonia afelpada rápidamente pulverulenta, con reverso violeta o beige; tiene conidios en cadena que se disocian fácilmente y producidos en monofiálides; hay macroconidios delgados y ausencia de clamidoconidios.

Fusarium proliferatum da colonias algodonosas, blanquecinas, de crecimiento rápido, a veces con tinte púrpura, se observan esporodoquios y esclerotes, y hay microconidios ovales en cadenas o racimos y macroconidios abundantes.

Son menos frecuentes *F. dimerum*, *F. proliferatum*, *F. nivale*, *F. subglutinans*, *F. clamydosporum* y *F. pallidoroseum*.

Acremonium (A. alabamensis)

(Link y Fries)

Las micosis ocasionadas por *Acremonium*, antes *Cephalosporium* también se llamaron cefalosporiosis. Las colonias son de color blanco a rosado, pegajosas en textura y a veces plegadas; al microscopio, se encuentran grupos de conidios en la punta de conidios adelgazados. Puede causar micetoma (cap. 12), onicomicosis, queratitis (cap. 10), piedras, meningitis, artritis, endocarditis y osteomielitis.

Las colonias son vellosas, de crecimiento rápido, inicialmente de color blanco grisáceo y luego adquieren tinte rosado. En el estudio microscópico, se observan conidióforos alargados y conidios pequeños que se producen al final de fiálides, son unicelulares y se agrupan de tal manera que recuerdan una cabeza (fig. 31-9).

Beauveria bassiana

(Vuillemin)

Tiene interés histórico, pues en 1835 Bassi demostró que era el hongo causal de la muscardina del gusano de seda (fig. 1-1, cap. 1). En seres humanos, se ha aislado en linfadenitis, enfermedad broncopulmonar y queratitis. El hongo genera colonias pulverulentas de color blanquecino y en el estudio microscópico se encuentran conidios pequeños con distribución simpodial.

Paecilomyces

(Bainer)

Las especies conocidas son *P. varioti*, *P. lilacinus*, *P. marquandii*, *P. viridis* y *P. javanicus*. Puede originar queratitis, endocarditis, endoftalmitis, enfermedad broncopulmonar, nefritis, sinusitis y celulitis e incluso onicomicosis con onicólisis y melanoniquia. El hongo es muy similar a *Penicillium*, produce colonias de color dorado verdoso y, en el estudio microscópico, se observan fiálides con disposición en verticilo y esporas en forma de limón unidas en cadenas (fig. 31-6).

Scopulariopsis

(Bainer)

S. brevicaulis, *S. brumptii*, *S. acremonium*, *S. fusca* y *S. koningii* se aíslan del suelo, el primero se ha relacionado con enfermedad pulmonar (fungoma), lesiones cutáneas granulomatosas y

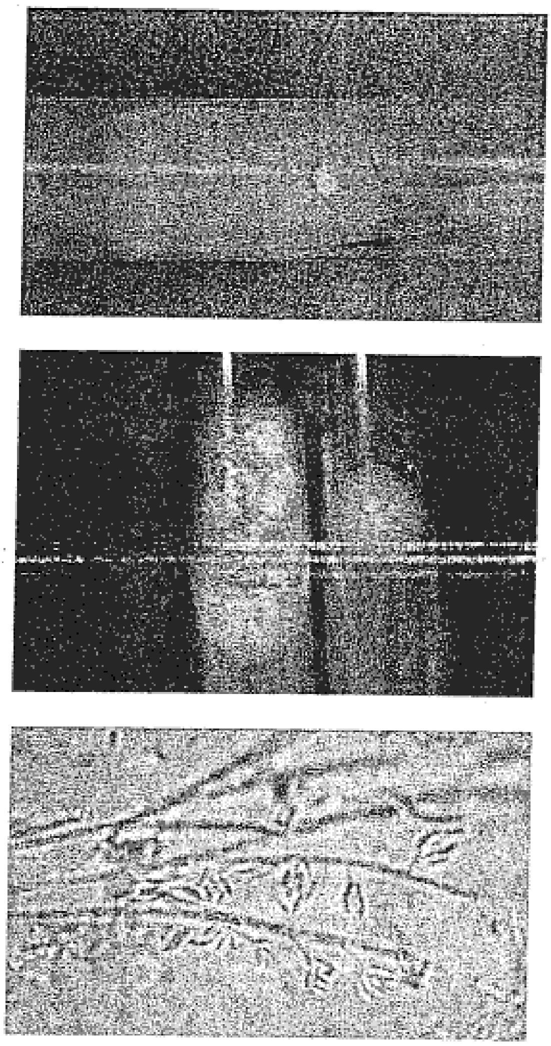


Fig. 31-9. *Acremonium (Cephalosporum)* sp. colonias de color blanco o salmón y conidióforos en forma de "cabeza".

sobre todo en ancianos con onicomicosis en los primeros ortejos, pero se le ha visto en personas más jóvenes. Las uñas se desmoronan y son de color café (marrón) amarillento (fig. 31-10). En el examen directo, se encuentran conidios de pared gruesa o hifas profusamente ramificadas. Las colonias se obtienen en medios sin cicloheximida (Actidione), son de crecimiento rápido, pulverulentas, inicialmente blanquecinas y luego de color café (marrón) (figs. 31-10 a 31-12). En el estudio microscópico, se observan anelosporas rugosas con aspecto de ruedas dentadas (figs. 3-35 y 3-36, cap. 3) que se agrupan en cadenas y en conidióforos a veces ramificados.

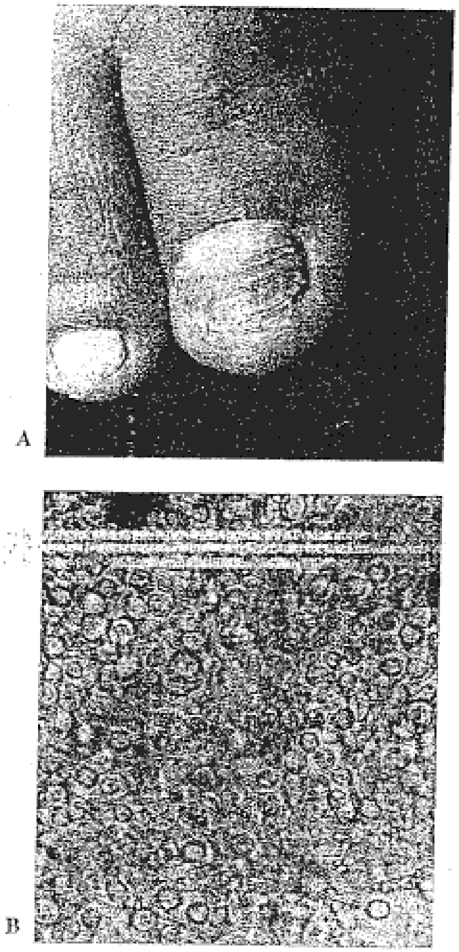


Fig. 31-10. *A*, onicomicosis por *Scopulariopsis brevicaulis*; *B*, grandes esporas al examen directo.

Onychocola canadiensis

(Singler y Congley)

Onychocola canadiensis fue descrita en Canadá en 1990 por Singler y Congley. El estado teleomorfo es la especie *nov. Arachnomyces nodosetosus* (Sigler, Abbott y Woodgyer).

Se han informado en Canadá, Reino Unido, Francia, Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, España y Nigeria. Se ve sobre todo en ancianos. En el examen directo, se observan hifas tabicadas hialinas, ramificadas, de diferente espesor; en casos crónicos, hay hifas de pared gruesa y ligeramente pigmentadas. Es un hifomiceto de lento crecimiento con escasa esporulación y que da artroconidios; se puede confundir con *T. rubrum* sin esporulación (fig. 31-13).

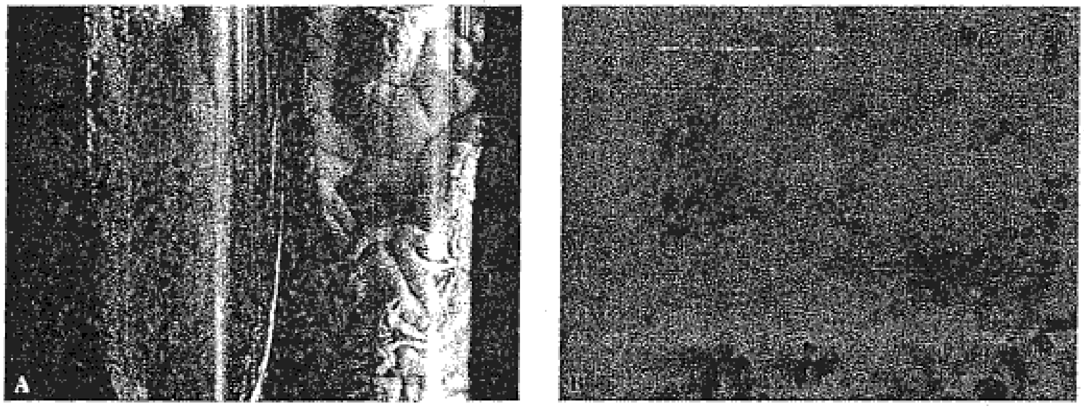


Fig. 31-11. *Scopulariopsis brevicaulis. A,* colonias; *B,* anelosporas.

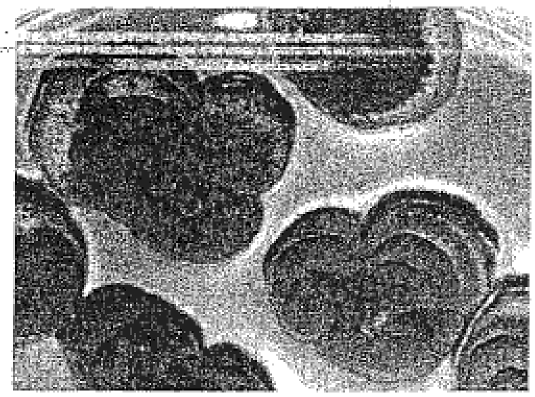


Fig. 31-12. *Scopulariopsis brevicaulis*, aspecto de la colonia.

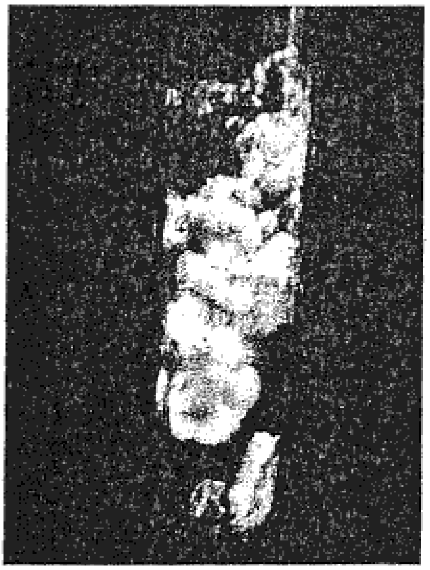


Fig. 31-13. Cultivo de *O. canadiensis.*

Infecciones por *Pythium insidiosum*

(De Cock, Mendoza, Padhye, Ajello y Kauman, 1987)

Pythium insidiosum es un microorganismo clasificado en el reino Straminipila, clase Oomycetes (Pernosporomycetes), orden Phytiales y familia Pythiaceae de distribución mundial que vive en el suelo y en el agua. De acuerdo con estudios de secuencias de ácido ribonucleico ribosomal (rRNA) es un microorganismo que proviene de la misma línea filogenética de microbios protistas muy relacionados con algas y plantas. Causa enfermedad en animales, pero en 1987 se informó en Tailandia la primera infección en seres humanos; se conoce como pitiosis *insidiosi* y también se le ha denominado hifomicosis *destruens*, ficomicosis equina y cáncer de los pantanos. Se ha descrito en climas templados, tropicales y subtropicales, y en Estados Unidos, en Texas y Florida; en Centroamérica, ha sido ampliamente descrita en Costa Rica; en México ya se demostró su existencia.

En animales, produce lesiones granulomatosas que pueden alterar tejido celular y ulcerarse, afectan cabeza y partes bajas de las piernas. En la biopsia se encuentran granulomas y la presencia de hifas gruesas de 3 a 20 micras de diámetro (fig. 31-14). Crece en Sabouraud rápidamente, es una colonia blanca amarillenta con hifas gruesas de 4 a 10 micras con tabiques irregulares, y desarrolla zoosporangios en agua y agar-agua.

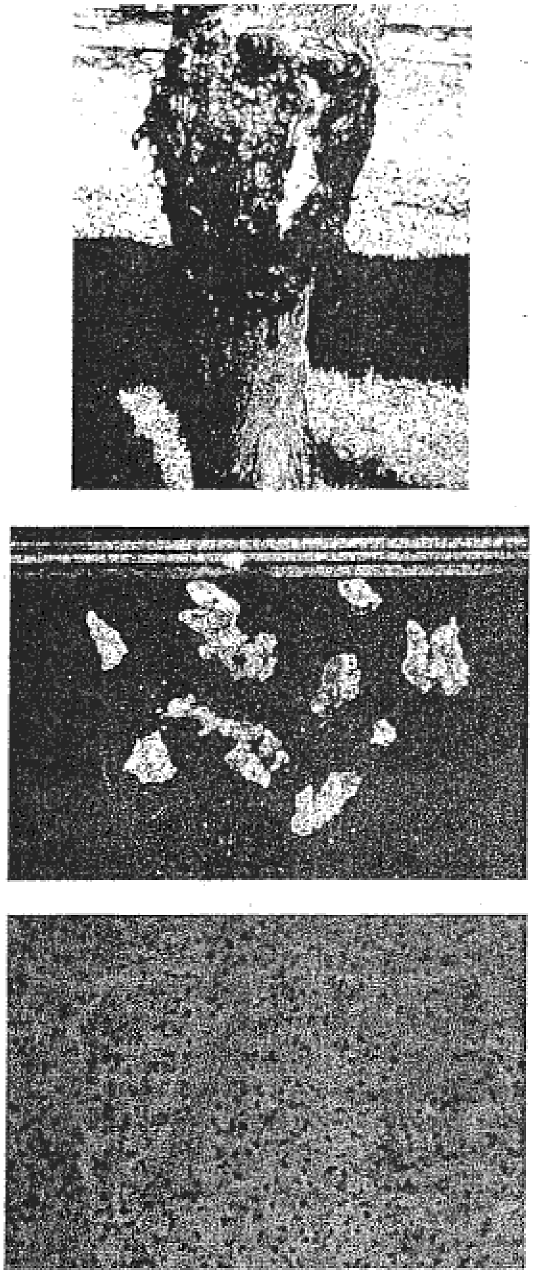


Fig. 31-14. Pitiosis equina, ulceración, clavas de espundia (masas de necrosis y filamentos) y biopsia.

FEOHIFOMICOSIS

Definición

Las feohifomicosis (phaeohyphomycosis) comprenden un grupo heterogéneo de micosis de seres humanos, plantas y animales inferiores causadas por hongos negros.

En el nódulo micótico, la forma más frecuente, el diagnóstico puede realizarse por aspiración con aguja fina, y confirmarse con escisión, cultivo y estudio histopatológico.

Los hongos poseen melanina en sus células, por lo que durante mucho tiempo se llamaron hongos negros o dematiáceos, sin embargo, dado que este término es epistemológicamente incorrecto, se ha sustituido por el de feoid (Phaeoid = *phaios* en griego).

Datos epidemiológicos

Son cosmopolitas, se habían registrado hasta 1981, 32 especies y 18 géneros (Ajello) y, para 1994, Matsumoto y Ajello habían recopilado en la literatura 109 especies y 60 géneros. Afecta cualquier grupo étnico, edad o sexo y predomina en varones adultos. Predisponen las endocrinopatías o la inmunodepresión en 50%, pero es posible que no se encuentren factores predisponentes.

Etiopatogenia

Los agentes causales son hongos dematiáceos (fuliginosos) oportunistas; entre los cuales los principales son: *Wangiella dermatitidis*, *Exophiala jeanselmei*, *E. spinifera*, *Phialophora parasitica*, *P. richardsiae*, *Alternaria alternata* y *Bipolaris*; casi nunca depende de *F. pedrosoi* y *P. verrucosa*.

Este grupo de hongos son exógenos y viven en la naturaleza como saprófitos, algunos tienen distribución universal y otros ciertas restricciones geográficas. Por lo general, se incluyen en los subphyla Ascomycota y Deuteromycota.

Por estudio de las secuencias de RNA se ha determinado que los agentes etiológicos de feohifomicosis, cromoblastomicosis y algunos eumicetomas pertenecen a los loculoascomicetos. Se desarrollan sondas (probos) moleculares para su aplicación en taxonomía.

Se ha determinado por estudios de ácido desoxirribonucleico (DNA) que *Exophiala jeanselmei* (Langeron, McGinnis y Padhye, 1977) constituye un grupo genéticamente heterogéneo. Del género *Exophiala* se conocen 10 especies, el cual también causa micetoma de granos negros, pero su valor como agente de cromoblastomicosis es controversial.

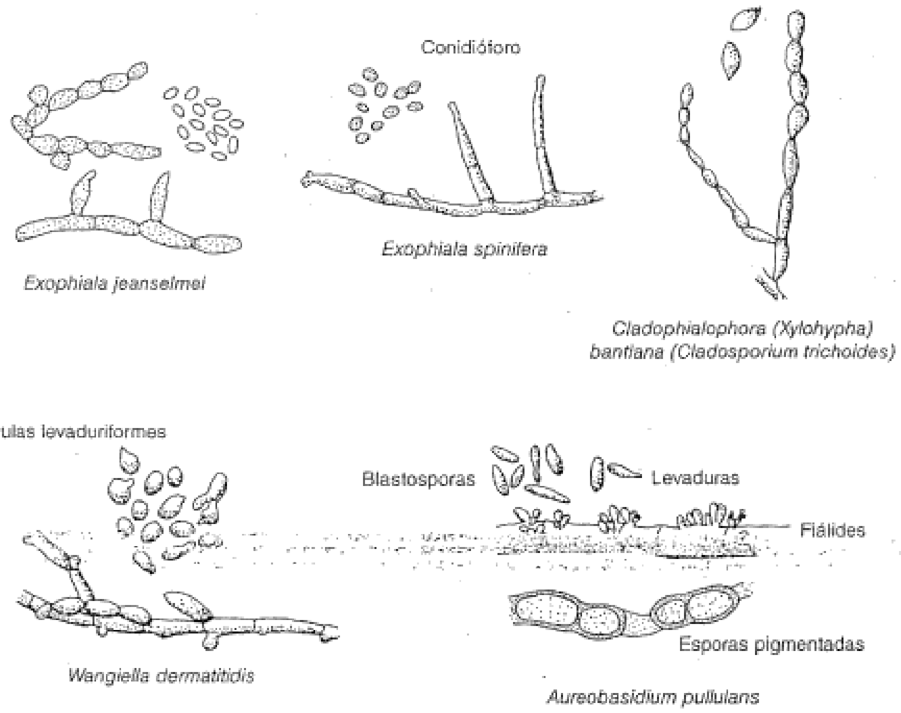

Conidióforo
Exophiala jeanselmei
Exophiala spinifera
Cladophialophora (Xylohypha) bantiana (Cladosporium trichoides)
Células levaduriformes
Blastosporas
Levaduras
Fiálides
Esporas pigmentadas
Wangiella dermatitidis
Aureobasidium pullulans

Fig. 31-15. Formas de reproducción de agentes de feohifomicosis.

Exophiala spinifera (Nielsen y Conant, McGinnis, 1977) produce feohifomicosis en seres humanos y gatos, y se han registrado casos de cromoblastomicosis.

De *Wangiella dermatitidis* (McGinnis, 1977), se han informado casos cutáneos, neurológicos y sistémicos.

Exophiala dermatitidis (De Hoog), debe considerarse sinónimo de *Wangiella dermatitidis* (McGinnis), pues el nombre distinto depende de la identificación en Europa o América.

Cladophialophora (*Xylohypha*) *bantiana* (Saccardo, De Hoog y cols., 1955), en su estado teleomorfo, es *Torula bantiana*. Corresponde a los antiguos *Cladosporium bantianum* y *C. trichoides* o *Xylohypha bantiana*, aunque no todos los autores concuerdan con esta clasificación (fig. 31-15).

Alternaria alternata (Fries, Keissler, 1912) genera infecciones corneales, cutáneas y viscerales.

Aureobasidium pullulans (De Bary, Arnaud, 1919) tiene patogenicidad limitada, produce queratomicosis e infección pulmonar.

Bipolaris spicifera (Balnier, Subramanian, 1971) tiene una relación cercana con *Dreschlera* (Ito) y *Exserohilium* (Leonard y Suggs). Su estado teleomorfo es *Cochliobolus spicifer.*

Curvularia lunata (Wakker, Boedijin, 1933), en su estado teleomorfo, es *Cochiobolus lunatus.* Crece en suelo, pasto y cereales.

Otros: *Phoma* (Saccardo, 1880), *Ulocladium*, *Exserohilum rostratum*, *P. pedrosoi*, *Ochroconis gallopaua*, *Phaeoannellomyces elegans*, *Phaeoacremonium parasiticum*, *Phialemonium obovatum*, *P. verrucosa*, *Sarcinomyces phaeomuriformis*, *Scedosporium prolificans*, *Colletotrichum gloeosporioides* y *C. coccoides*.

Clasificación

Superficiales: piedra negra, tiña negra, algunas queratomicosis y onicomicosis.

Subcutáneas: cromoblastomicosis, feoeumicetomas, feohifomicosis.

Sistémicas/viscerales: feohifomicosis.

El término no debe usarse, sin embargo, para enfermedades bien establecidas, como la tiña negra, aun cuando el agente causal produzca hifas oscuras en el estrato córneo.

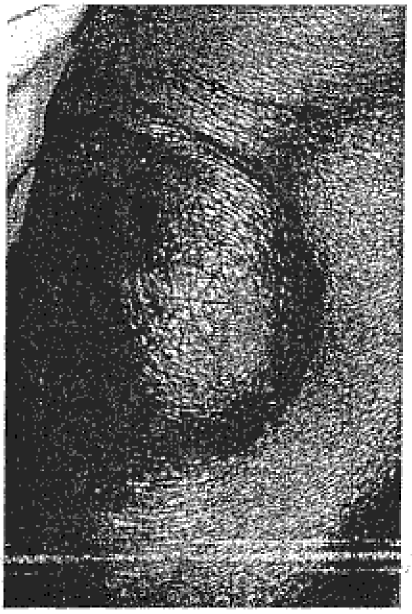


Fig. 31-16. Feohifomicosis subcutánea.

Cuadro clínico

Las manifestaciones dermatológicas son variadas (figs. 31-16 a 31-18). La presentación clínica más frecuente y característica es el quiste micótico (nódulo o absceso), que se origina por implantación traumática de los hongos y se manifiesta por un nódulo subcutáneo que se localiza en cualquier parte del cuerpo, mide alrededor de 2 cm de diámetro y es encapsulado y asintomático. La enfermedad se diagnostica en el acto quirúrgico o con el estudio histopatológico.

La afección de ganglios linfáticos y las modalidades diseminadas son infrecuentes; con la diseminación hematógena, se puede afectar el sistema nervioso central.

Por *Wangiella dermatitidis* se ha descrito enfermedad cutánea, neurológica y sistémica con mortalidad de 48%. Es probable que los pacientes con diagnóstico de cromoblastomicosis en realidad tengan feohifomicosis.

Cladophialophora (*Xylohypha*) *bantiana* genera cladosporiosis cerebral (feohifomicosis cerebral, cromomicosis cerebral, dematiomicosis cerebral). Puede presentarse ante inmunodepresión o sin ella.

Datos histopatológicos

Se observa un absceso con infiltrados de polimorfonucleares, macrófagos y histiocitos, o la imagen puede ser evidentemente granulomatosa.

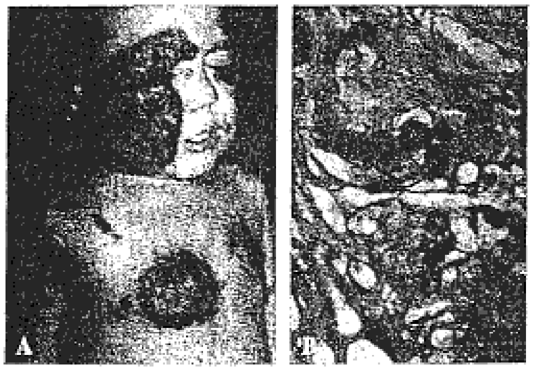


Fig. 31-17. Feohifomicosis. *A*, niño salvadoreño con lesiones verrugosas; *B*, esporas pigmentadas en biopsia.

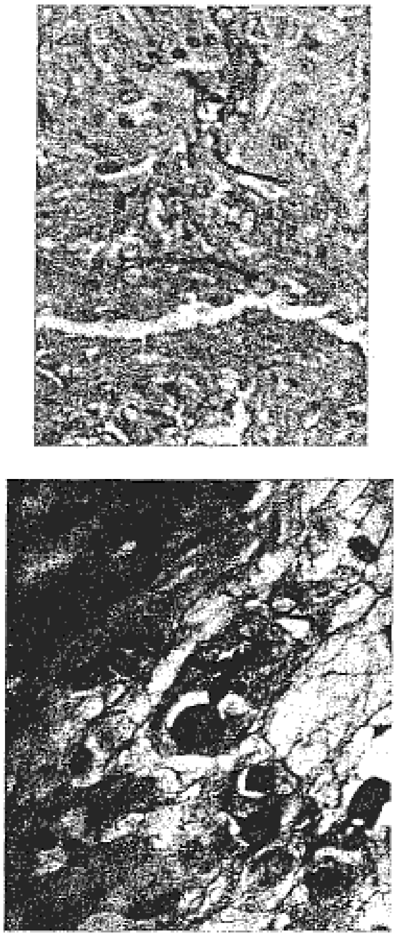


Fig. 31-18. Biopsia en feohifomicosis con filamentos y células levaduriformes (PAS y Gomori-Grocott).

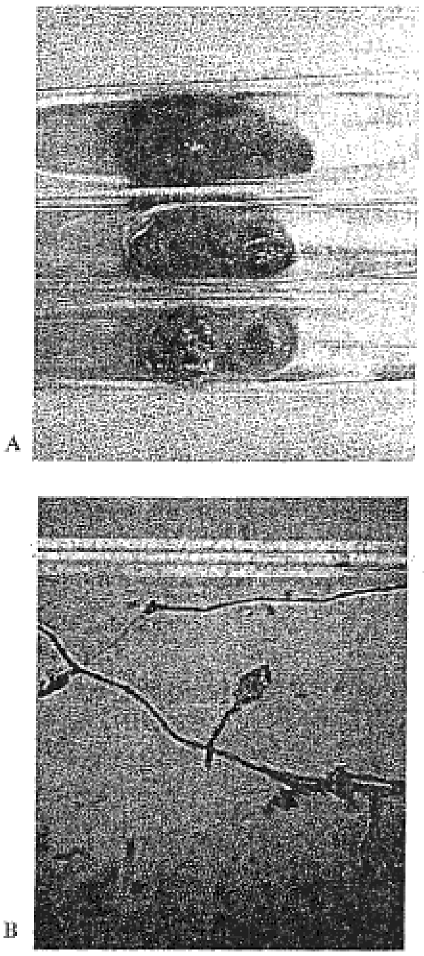


Fig. 31-19. *Exophiala spinifera. A*, colonias; *B*, conidióforos alargados.

Se ha descrito una fase abscedada y una tuberculoide. Se encuentran células levaduriformes, seudohifas, hifas o una combinación de estas estructuras (fig. 31-18). La lesión quística está rodeada de tejido conectivo fibroso. Como los agentes causales varían en el grado de pigmentación *in vivo*, quizá sea necesario el uso de tinciones como la de Fontana-Masson para demostrar los pigmentos fúngicos.

Estudio micológico

Wangiella dermatitidis, *Exophiala jeanselmei* y *E. spinifera* originan colonias negras inicialmente levaduriformes y después filamentosas; se reproducen por levaduras, fiálides y anélidos (fig. 31-15); los conidios pueden formar cadenas. Los tres hongos son muy parecidos, pero *W. dermatitidis* crece a 40°C y *E. spinifera* produce conidióforos muy alargados (figs. 31-15 y 31-19).

Los cultivos a partir de pequeños fragmentos de biopsia se realizan de preferencia en agar glucosa-peptona, sin cicloheximida. En general, los dematiáceos patógenos licuan gelatina, coagulan la leche y digieren el almidón. Tienen poder patógeno experimental débil; según la vía de aplicación (intraperitoneal, intratesticular, intravenosa o intracutánea) producen nódulos peritoneales, orquitis, y enfermedad sistémica o localizada, respectivamente.

Exophiala jeanselmei da lugar a colonias negras, brillantes y pastosas, las cuales están constituidas por blastosporas globosas o subglobosas (complejo *Phaeococcomyces exophialae*); las colonias pronto desarrollan micelio aéreo y se tornan olivaceas, negras y aterciopeladas; las hifas son entonces tabicadas y ramificadas, y hay conidióforos terminales o laterales; las células conidiógenas son cilíndricas o alongadas con anélidos adelgazados que generan aneloconidios subglobosos y hialinos (fig. 31-15). *Exophiala jeanselmei* también causa micetoma de granos negros, pero su valor como agente de cromoblastomicosis es controversial.

Exophiala spinifera da colonias húmedas, negras y brillantes, produce blastosporas con levaduras globosas o subglobosas; se desarrolla micelio aterciopelado y la colonia se hace gris oscuro, entonces las hifas son tabicadas, de color marrón y ramificadas; los conidióforos son laterales y más oscuros; las células conidiógenas son anélidos y los aneloconidios son unicelulares hialinos o subhialinos, subglobosos o elipsoidales (fig. 31-19). Produce feohifomicosis en seres humanos y gatos, y se han documentado casos de cromoblastomicosis.

Wangiella dermatitidis da lugar a colonias de crecimiento lento, negras y levaduriformes con células ovoides o elípticas; las células jóvenes son hialinas; las células maduras, oscuras. Al desarrollar micelio, la colonia se torna aterciopelada; se observan anélidos y fiálides y los conidios son unicelulares, globosos o subglobosos, hialinos o color marrón (fig. 31-15).

Cladophialophora (Xylohypha) bantiana da en siete días colonias plegadas, de superficie aterciopelada, color oscuro o gris verdoso y reverso negro. En el estudio microscópico, se observa reproducción tipo *Cladosporium* larga (cap. 14),

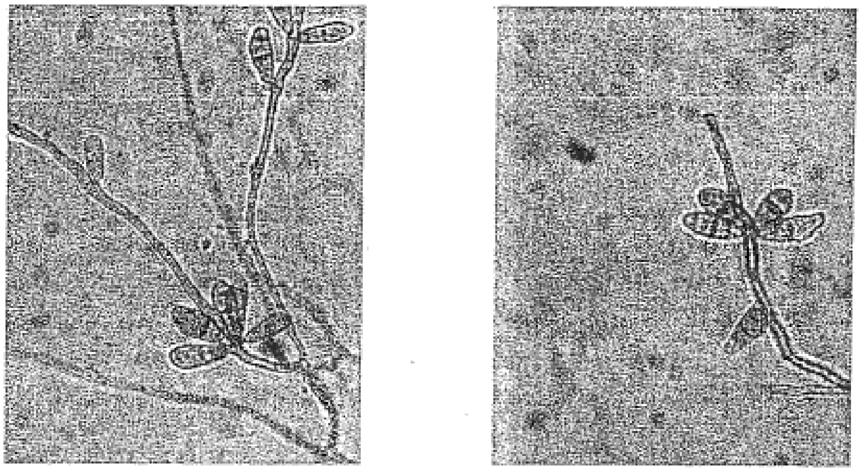


Fig. 31-20. Conidios con tres lóculos de *Curvularia* sp.

con conidióforos elongados de color café (marrón) y tabicados, y conidios unicelulares en cadenas largas; las esporas son pigmentadas, esféricas o elípticas, y miden 2 a 2.5 por 4 a 7 micras (fig. 31-15). La inoculación en ratones por vía intravenosa ocasiona lesiones en cerebro que llevan a la muerte.

Alternaria alternara da colonias negras u oscuras, con conidióforos simples o ramificados, conidios elipsoidales con más de ocho tabiques, transversos u oblicuos, y forman cadenas (figs. 3-37 y 3-39, cap. 3). Genera infecciones corneales, cutáneas y viscerales.

Aureobasidium pullulans origina colonias, que cuando son jóvenes, son levaduriformes de color café (marrón) claro, con blastosporas unicelulares; con la edad, el micelio se torna tabicado y, la colonia, aterciopelada y negra; los conidióforos son de 5 a 8 micras con protuberancias laterales que son los cuellos de las fiálides; los conidios miden 2 a 6 micras y, los clamidoconidios, 6 por 12 micras (fig. 31-15 y fig. 3-16, cap. 3). Tiene patogenicidad limitada y origina queratomicosis e infección pulmonar.

Bipolaris spicifera genera colonias vellosas, grisáceas y oscuras; los conidióforos son terminales o laterales, con cicatrices de conidios. Los conidios son acrógenos y simpodiales con tres a cuatro células y miden 9 por 20 micras; tienen una distribución bipolar.

Curvularia lunata da una colonia lanosa de color café (marrón) oscuro, con conidióforos simples o ramificados que producen simpodoconidios curvados con tres tabiques, con la tercera célula más larga, oscura y curvada (fig. 31-20).

Phoma es un hongo velloso marrón que origina picnidios globosos (figs. 3-9 y 3-10, cap. 3); *Ulocladium* genera esporas murales oscuras con distribución simpodial (figs. 3-37 y 3-38, cap. 3).

Tratamiento

Consiste en extirpación quirúrgica, uso de crioterapia o calor local, así como 5-fluorocitosina, ketoconazol, tiabendazol, anfotericina B intralesional o terbinafina.

Infecciones por *Scytalidium*

(Campbell y Mulder, 1977)

En 1933, Natrass describió un Coelomycete parásito de vegetales con producción de picnidas, *Hendersonula toruloidea*. En 1970, Gentles y Evans fueron los primeros en informar infecciones humanas y, en 1977, Campbell y Mulder publicaron el primer caso de infección cutánea debido a *Scytalidium hyalinum*. Estos hongos son patógenos no dermatófitos que pueden afectar piel y uñas, y dar lugar a cuadros clínicos similares a los de las dermatomicosis. Las infecciones por *Scytalidium* tienen una prevalencia en Tobago y Tailandia de 45 y 41%, respectivamente, y en Europa y Estados Unidos, se ha descrito en inmigrantes de regiones tropicales; también se observa en África, islas del Pacífico, India, Lejano Oriente, Francia, Reino Unido, España, y en América predominan en el Caribe y Colombia. Es un hifomiceto mucedináceo o dematiáceo

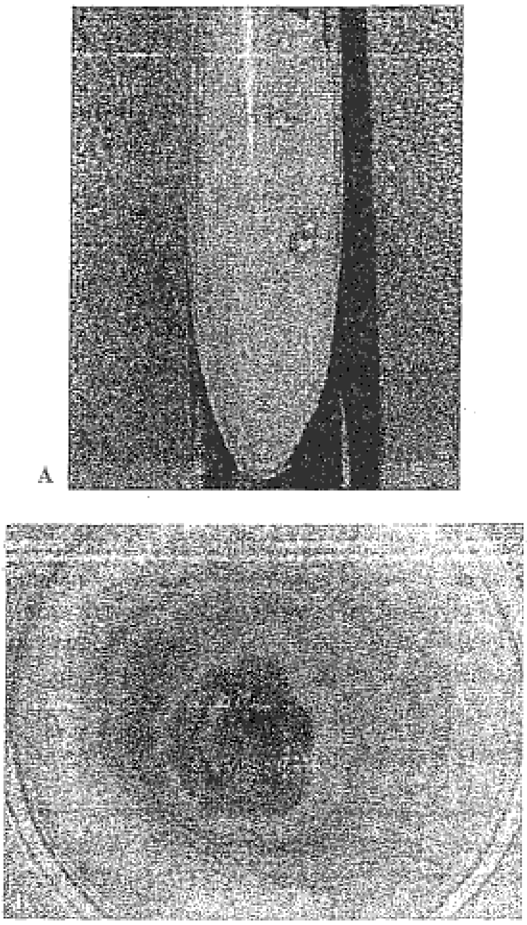


Fig. 31-21. *A, Scytalidium hialinum; B, Hendersonula toruloidea.*

patógeno de plantas en lugares tropicales y subtropicales (figs. 31-21 a 31-24); la forma hialina sólo causa enfermedad en seres humanos.

La taxonomía de las especies de *Scytalidium* es confusa dada su naturaleza pleomórfica. El estado picnidial se conoce como *Nattrassia mangiferae* (Nattrass, 1933), antes denominada *Hendersonula toruloidea*. El hongo tiene tres variantes en cultivo con similitudes en morfología y presentaciones clínicas; *S. dimidiatum* es el mutante pigmentado sinanamorfo de *N. mangiferae*; *S. hialinum* puede ser un mutante sin melanina de *S. dimidiatum*. Éstos originan enfermedades indistinguibles que mimetizan las infecciones superficiales crónicas y secas que produce *T. rubrum* y que afectan palmas de las manos y plantas de los pies; también pueden generar grietas interdigitales e hiperqueratosis por lo general asintomáticas; en las uñas hay distrofia con oscurecimiento, onicólisis y engrosamiento ligero (fig. 31-23). Se ha descrito un caso de infección subcutánea en un paciente con lupus eritematoso. Las presentaciones cutáneas curan con imidazoles tópicos o ungüento de Whitfield; en uñas, hay resistencia a casi todos los tratamientos antimicóticos, se prefieren los locales.

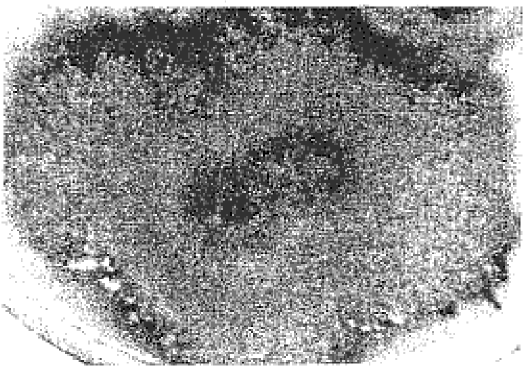


Fig. 31-22. *Scytalidium* sp. Aspecto de la colonia.

El examen directo es característico de las infecciones por *Scytalidium*. Los filamentos son irregulares en grosor, dan la apariencia de doble contorno debido a la retracción del citoplasma de la pared. No crecen en medios con cicloheximida. Las colonias crecen rápidamente, son hialinas o de color gris a negro y llenan por completo la caja de Petri; algunos crecen más lentamente. Al microscopio, hay cadenas de artroconidios a menudo ramificados de paredes gruesas, pueden ser bicelulares, al principio hialinos y luego se hacen oscuros; se ha observado variabilidad en la anchura de las hifas con engrosamientos y espirales (fig. 31-24).

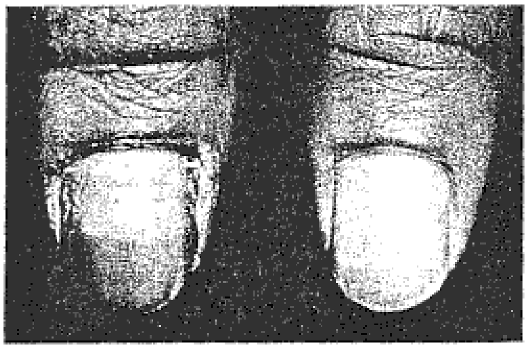


Fig. 31-23. Onicomicosis por *Hendersonula.*

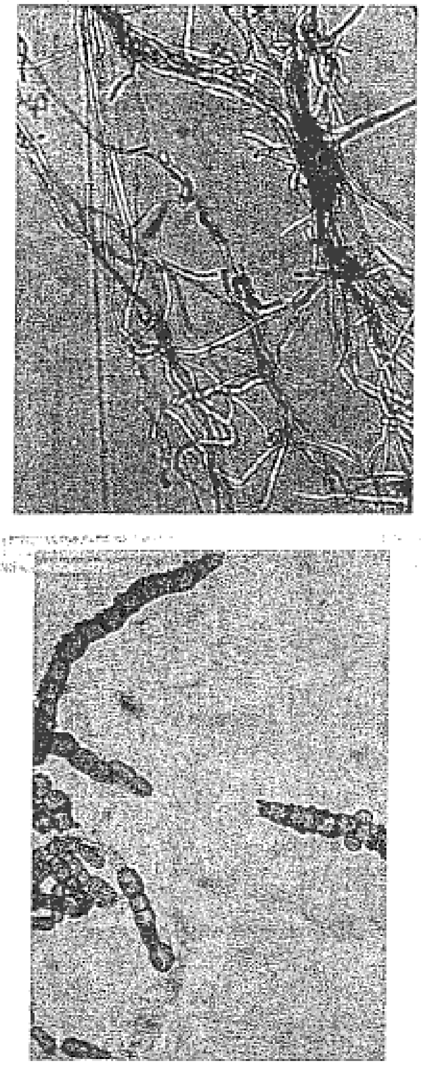


Fig. 31-24. Estudio microscópico de *Scytalidium* y *Hendersonula*.

Algunos hongos contaminantes en el laboratorio

Los hongos contaminantes constituyen un grupo de hongos saprófitos de la naturaleza que pueden encontrarse en tierra, agua o aire, pero que también pueden aislarse a partir de muestras biológicas, ya que muchos especímenes no son estériles. Sin embargo, estos hongos pueden ocasionar enfermedad alérgica por su inhalación, superficial o sistémica por oportunismo; debido a ello, es muy importante discernir si se trata de un simple contaminante o el hongo está actuando como agente patógeno.

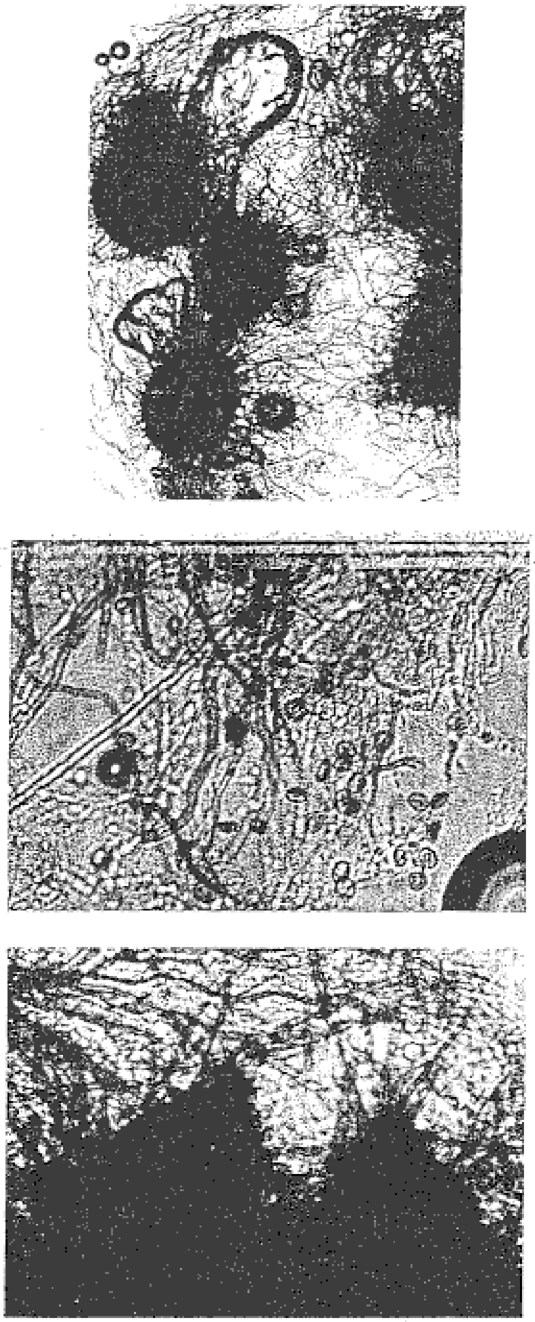


Fig. 31-25. Peritecios de *Chaetomium* sp.

Chaetomium

Es un hongo inicialmente de color blanco grisáceo y posteriormente negro. Se caracteriza por la presencia de un peritecio con ostiolo y ascosporas en forma de limón; está cubierto de filamentos con apariencia de cerdas de forma y tamaño diferentes (figs. 31-25 y 31-26).

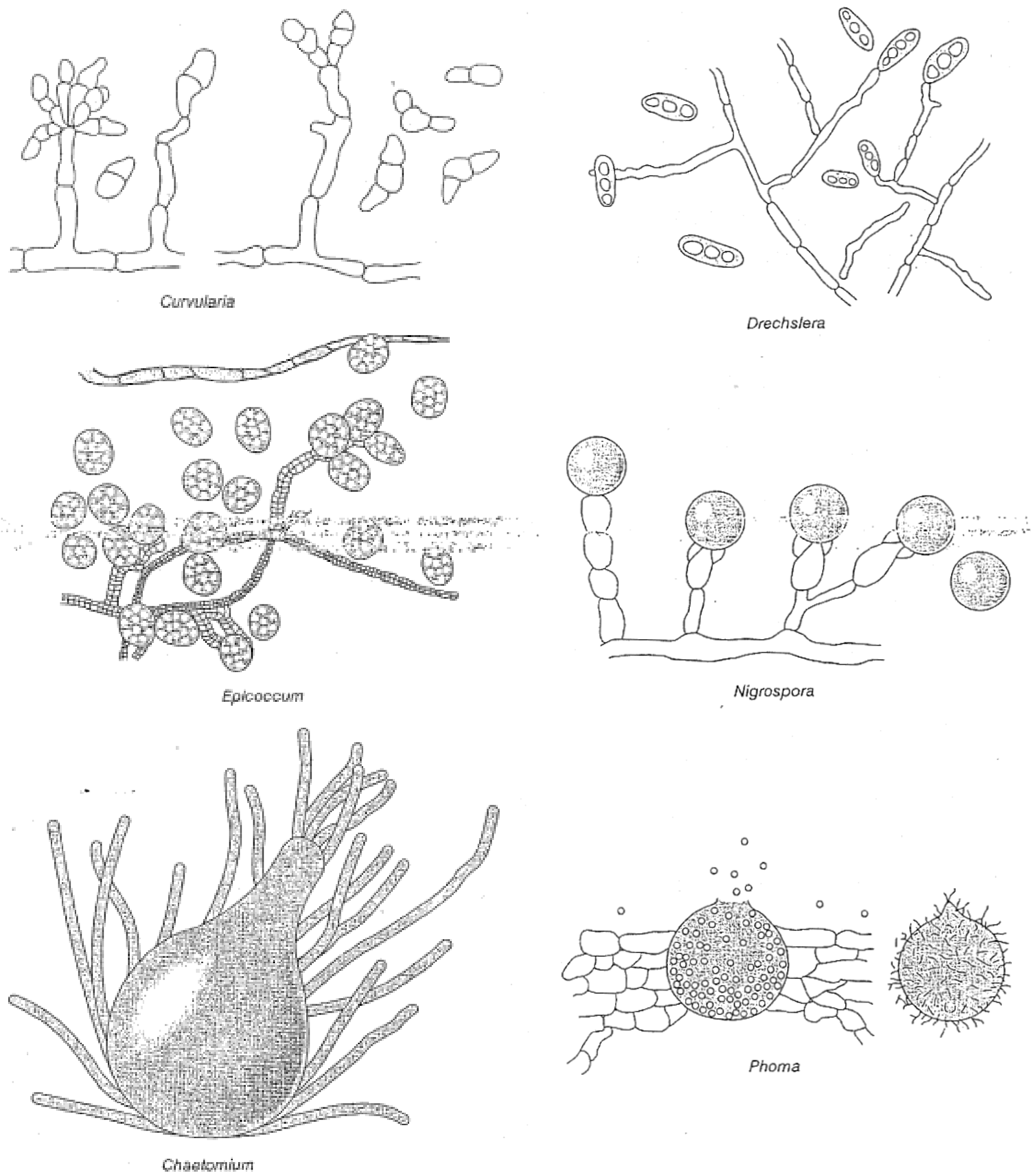


Fig. 31-26. Formas de reproducción de hongos oportunistas dematiáceos.

Gliocladium

Es un hongo velloso de crecimiento rápido de color blanco, rosa o verdoso, los conidióforos se agrupan en métulas y los conidios hialinos permanecen unidos por un material mucoide (fig. 31-27).

Sepedonium

Hongo velloso de color blanco o amarillento, produce macroconidios de doble pared equinulados muy parecidos a *Histoplasma* y microconidios ovoides (fig. 31-27).

Chrysosporium

Hongo de crecimiento moderadamente rápido de color blanco o beige de aspecto granuloso, muy parecido a *T. mentagrophytes*; produce microconidios hialinos en una célula conidiógena especializada que da el aspecto de una paleta.

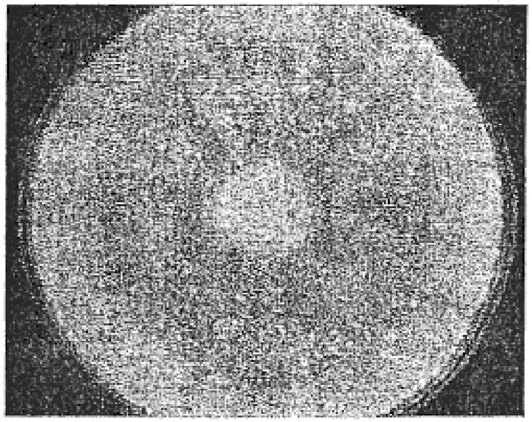


Fig. 31-29. *Trichoderma* sp.

Trichothecium

Origina colonias de color blanco o rosado y, en el estudio microscópico, se observan aleuriosporas terminales con un tabique o sin él; se adhieren a la célula conidiógena (fig. 3-40, cap. 3 y fig. 31-6).

Verticillium

Produce colonias de aspecto algodonoso con micelio blanquecino, luego rosado o verde amarillento; en el estudio microscópico, hay fiálides con disposición en verticilo y esporas hialinas en forma de balón (fig. 31-27 y fig. 3-13, cap. 3).

Bibliografía

Arce M, Arenas R. Infeccoes dermatologicas por *Trichosporon beigelii*: estudo retrospectivo de 13 casos em pacientes imunocompetentes. An Brass Dermatol, 1998;1:13-5.

Arenas R, Arce M, Muñoz H, Ruiz-Esmenjaud J. Onychomycosis due to *Paecilomyces variotii*. Case report and review. J Mycol Med, 1998;8:32-33.

Arenas R, Isa-Isa R. Onicomicosis por *Scytalidium*-anamorfo de *Nattrassia mangiferae*. Primer caso en República Dominicana. Rev Dom Dermatol, 2002;29(2):19-21.

Baran R, Tosti A, Piraccini BM. Uncommon clinical features of *Fusarium* nail infection: Report of three cases. Br J Dermatol, 1997;136:424-427.

Bernal MD, Acharya NR, Lietman TM, et al. Outbreak of *Fusarium* keratitis in soft contact lens wearers in San Francisco. Arch Ophthalmol, 2006;124:251-3.

Bonifaz A, Aristimuño TM. Geotricosis cutánea superficial. Revisión del tema a propósito de tres casos estudiados. Dermatol Rev Mex, 1987;31(1-4):25-28.

Bouza E, Muñoz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Infect, 2004;10(Suppl 1):76-85.

Campbell CK, Jonson EM, Warnock DV. Nail infection caused by *Onychochola canadiensis*: Report of the first four British cases. J Med Vet Myc, 1997;35:423-425.

Chávez G, Estrada R, Novales J, Arenas R. Micetoma por *Scedosporium* (*Monosporium*) *apiospermum*. Dermatol Rev Mex, 1991;35(4):236-238.

Dhindsa MK, Naidu J, Singh SM. A case of subcutaneous infection in a patient with discoid lupus erythematosus caused by a *Scytalidium* synanamorph of *Nattrassia mangiferae*, and its treatment. Med Mycol, 1998;36:425-427.

Drouhet E, Dupont B. Infection a *Penicillium marneffei*: mycose systématique a manifestation cutanée au SIDA. J Mycol Med, 1995;5:21-34.

Drouhet E, Guého E et al. Mycological, ultrastructural and experimental aspects of a new dimorphic fungus *Emmonsia pasteuriana*. nov, isolated from a cutaneous disseminated mycosis in AIDS. J Mycol Med, 1998;8:64-77.

Durand-Joly I, Alfandari S et al. Successful outcome of disseminated *Fusarium* infection with skin localization treated with voriconazole and amphotericin B-lipid complex in a patient with acute leukemia. J Clin Microbiol, 2003;41:4898-900.

Elewski BE, Greer DI. *Hendersonula toruloidea* and *Scytalidium hyalinum*. Arch Dermatol, 1991;127:1041-1044.

Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomicosis por hongos ambientales no dermatófitos. Rev Iberoam Micol, 2003;20:6-10.

García-Martos P, Domínguez I, Marín P et al. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatófitos en Cádiz. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2000:18(7):319-324.

Gianni C, Cerri A, Crosti C. Unusual clinical features of fingernail infection by *Fusarium oxysporum*. Mycoses, 1997;40:451-459.

Gupta AK, Ryder JE, Baran R et al. Non-dermatophyte onychomycosis. Dermatol Clin, 2003;21:257-268.

Hennequin C, Lavarde V, Poirot JL et al. Invasive *Fusarium* infections: A relation survey of 31 cases. J Med Ver Myc, 1997;35:107-114.

Hoog GS, Guého E, Masclau F et al. Nutritional physiology and taxonomy of human-pathogenic *Cladosporium-Xylohypha* species. J Med Vet Mycol, 1995;33:339-347.

Imwidathaya P. Up Date of *Penicillium marneffei* in Thailand. Mycopathologia, 1994;127:135-137.

Khor WB, Aung T, Saw SM, et al. An outbreak of *Fusarium* keratitis associated with contact lens wear in Singapore. JAMA, 2006;295:2867-73

LoBuglio KF, Taylor JW. Phylogeny and PCR identification of the human pathogenic fungus *Penicillium marneffei*. J Clin Microbiol, 1995;38:85-89.

López CE, Ramos L, Romadán S. Revisión del género *Fusarium*: especies oportunistas más frecuentemente aisladas en materiales clínicos. Rev Arg Micol, 1998;21:13-30.

Matsumoto T, Ajello L et al. Developments in hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis. J Med Vet Mycol, 1994;32(Suppl 1):329-349.

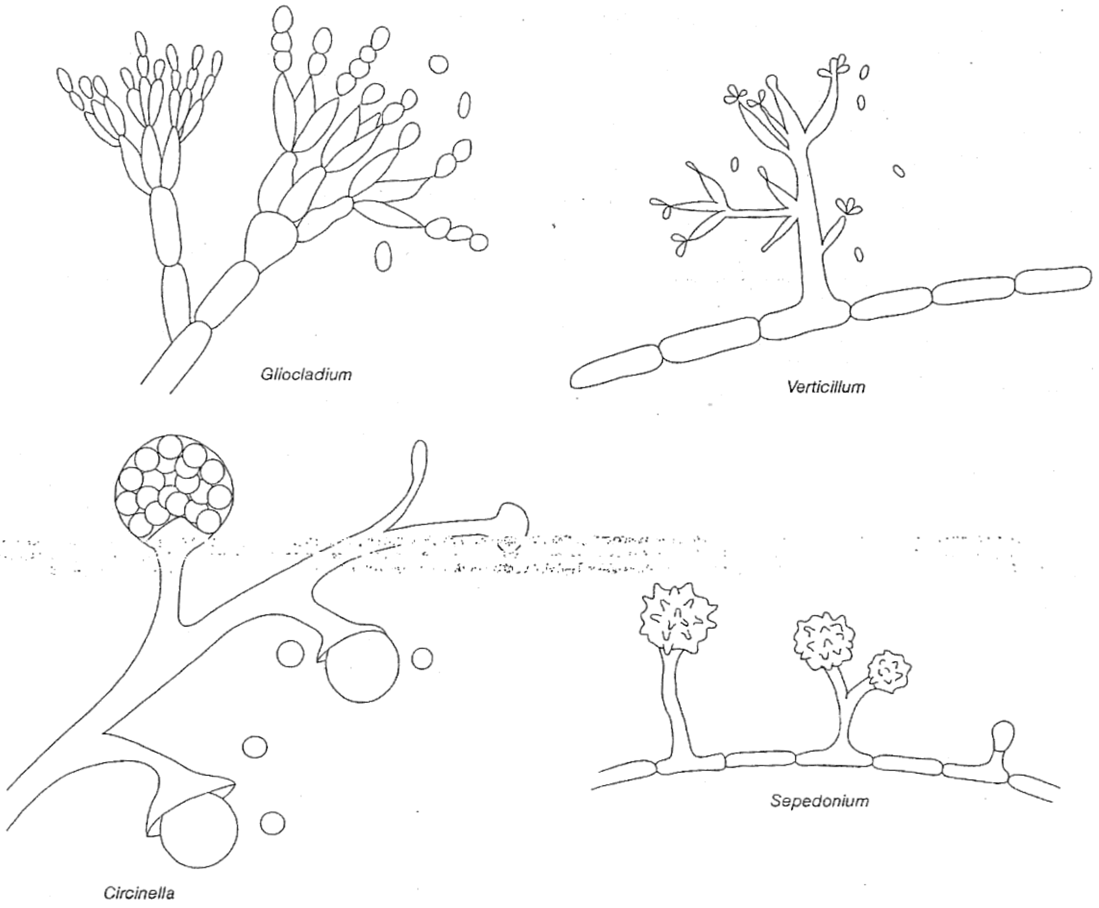


Fig. 31-27. Formas de reproducción de algunos hongos oportunistas.

Epicoccum

Hongo velloso amarillo o naranja, a veces con el reverso púrpura; presenta esporodoquios constituidos por conidióforos cortos de color marrón y conidios oscuros multitabicados en sentido longitudinal y transversal (figs. 31-26 y 31-28).

Nigrospora

Hongo velloso y blanco que se transforma en oscuro, presenta conidios negros ovoides o subglobosos que nacen en un conidióforo hialino que crece perpendicularmente a la hifa (fig. 31-26).

Trichoderma

Este hongo genera colonias blanquecinas, blancoamarillentas o verdosas (fig. 31-29); en el estudio microscópico, se observan fiálides en forma de botella con conidios pequeños y ovalados que se mantienen agrupados por un material mucoide (fig. 31-6). Se ha relacionado con fungomas pulmonares y peritonitis, micosis diseminada y trasplantes de hígado.

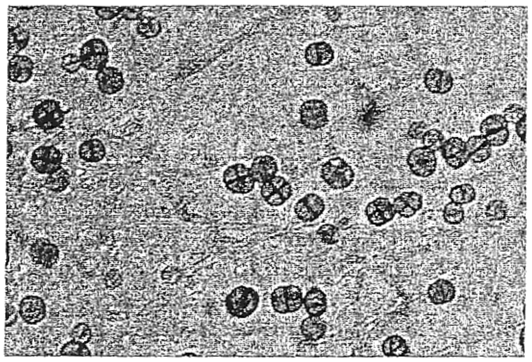


Fig. 31-28. Conidios característicos de *Epicoccum* sp.

Mendoza L, Alfaro AR. Equine pythiosis in Costa Rica. Report of 39 cases. Mycopathologia, 1986;94:123-129.

Mendoza L. Pythiosis. In: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London: Hodder Arnold, 2005:412-427.

Moore CB, Denning DW. Deep hyalohyphomycosis. In: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London: Hodder Arnold, 2005:749-761.

O'Quinn RP, Hoffmann JL, Boyd AS. *Colletotrichum* species as emerging opportunistic fungal pathogens: A report of 3 cases of phaeohyphomycosis and review. J Am Acad Dermatol, 2001;45:56-61.

Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Rodríguez-Álvarez M et al. *Tinea pedis* y onicomicosis en niños de una comunidad indígena Mazahua. Gac Méd Méx, 2003;138(3):215-220.

Sigler L. *Ajellomyces crescens* sp. nov., taxonomy of *Emmonsia* spp. and relatedness with *Blastomyces dermatitidis* (Teleomorph *Ajellomyces dermatitis*). J Med Vet Mycol, 1996;34:303-314.

Stebbins WG, Krishtul A, Bottone EJ et al. Cutaneous adiaspiromycosis: A distinct dermatologic entity associated with *Chrysosporium* species. J Am Acad Dermatol, 2004;51:S113-S117.

Supparatpinyo K, Khamwan K, Baosoung C et al. Disseminated *Penicillium marneffei* infection in Southeast Asia. Lancet, 1994;344:110-113.

Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE et al. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffei* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. New Engl J Med, 1998;339:1739-1743.

Vázquez H, Mendoza C, Arenas R. Onicomicosis por *Scytalidium* sp. Revisión de infecciones por *Scytalidium* (scytalidiosis) a propósito de un caso de melanoniquia. Dermatol Rev Mex, 2005;49(4):168-173.

Viviani MA, Vanittanakom N. Penicilliosis. In: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London: Odre Arnold, 2005:560-575.

Walz R, Bianchin M, Chaves ML et al. Cerebral phaeohyphomycosis caused by *Cladophialophora bantiana* in a Brazilian drug abuser. J Med Vet Mycol, 1997;35:427-431.

Zuluaga A, Tabares AM, Arango M et al. Importancia creciente de los géneros *Fusarium* y *Scytalidium* como agentes de onicomicosis. Rev As Colom Dermatol Cirug Dermatol, 2001;9(3):593-598.

32

Prototecosis y neumocistosis

PROTOTECOSIS

En 1894, Kruger creó el género *Prototheca* para incluir algunos microorganismos saprófitos unicelulares y no pigmentados que se consideraban como hongos. En 1916, West los clasificó como algas por su habilidad para producir esporas internas similares a las de algas verdes, como *Chlorella*. En 1952, Lerch describió una mastitis bovina como la primera enfermedad en animales. En 1964, Davis y Wakelin informaron el primer caso de inoculación cutánea en seres humanos en Sierra Leona que pudo ser causado por *Prototheca zopfii*. En 1968, Klintworth, Fetter y colaboradores comunicaron la primera infección oportunista. En 1978, Kaplan publicó una de las revisiones más completas sobre el tema. En 1985, Pore revisó sus aspectos taxonómicos y, en 1994, Kwon-Chung por estudios filogenéticos confirmó su cercanía con algas y plantas, más que con hongos.

Sinonimia

Algosis.

Definición

Infecciones por organismos del género *Prototheca*, en especial *P. wickerhamii* y *P. zopfii*, considerados como algas aclorófilas. Afecta a animales y seres humanos. Es una enfermedad primaria u oportunista; se manifiesta por lesiones cutáneas, o subcutáneas de evolución crónica, o sistémica.

Datos epidemiológicos

Es cosmopolita e infrecuente; predomina en zonas tropicales. Se han informado más de 100 casos en seres humanos; es rara en niños. Afecta a sujetos de cualquier edad, grupo étnico o sexo. Como factores favorecedores se han encontrado diabetes, cáncer, tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresión. Se ha observado mastitis bovina y también en animales domésticos (perros y gatos) y salvajes; la manifestación más frecuente en estos últimos es mastitis y enfermedad generalizada.

Etiopatogenia

Se origina por microorganismos del género *Prototheca*, que son unicelulares heterótrofos desprovistos de clorofila (mutantes incoloros de *Chlorella*, Beyerinck, 1890) y más relacionados con algas verdes-azules y plantas que con hongos; viven como saprófitos del suelo, vegetales, materiales en descomposición y agua; también forman parte de la flora transitoria del tubo digestivo de animales y seres humanos. Se han descrito cinco especies, permanecen dos y sólo las dos primeras son patógenas.

Prototheca wickerhamii (Tubaki y Soneda, 1959).
P. zopfii (Krüger, 1894).
P. moriformis.
P. stagnora.
P. ulmea.

El primer caso parece haber sido ocasionado por *P. zopfii*, pero los subsiguientes por *P. wickerhamii*; las otras especies han sido aisladas de la naturaleza. Estos microorganismos penetran por inoculación traumática y contacto con agua sucia o actúan como oportunistas. Inicialmente se desencadena reacción celular mínima, con neutrófilos y macrófagos; predisponen las terapéuticas inmunosupresoras y los defectos en leucocitos. Se desarrollan esporas asexuadas

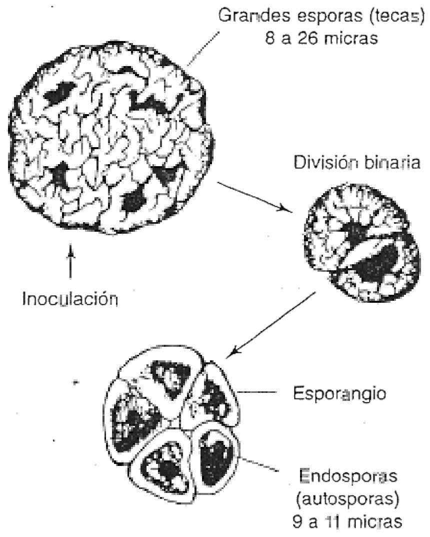


Fig. 32-1. Ciclo *in vivo* de una especie de *Prototheca.*

grandes (tecas) que se multiplican por división binaria y dan lugar a endosporas (autosporas) y se transforman en esporangios (fig. 32-1). Por estudios de ácido desoxirribonucleico (DNA), se ha confirmado su relación con algas verdes, como especies de *Chlorella*, que afectan fundamentalmente animales.

Clasificación

Cutánea y subcutánea.
Bursitis.
Generalizada (oportunista).

Cuadro clínico

Las lesiones cutáneas (40%) se observan en partes expuestas; se han descrito pápulas, nódulos, placas eritematosas o verrugosas, vesículas o placas eccematosas, lesiones costrosas y ulceraciones. Hay una modalidad consecutiva a intervenciones quirúrgicas, especialmente del túnel del carpo, la cual da lugar a tenosinovitis supurativa. La evolución es crónica y lenta. La localización articular (50%) predomina en la región retroolecraneal; hay bursitis con dolor e inflamación. La presentación generalizada o sistémica es excepcional; se manifiesta por lesiones cutáneas o de órganos internos. Hay una modalidad intestinal o esprue tropical. En el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se comporta como infección oportunista y da manifestaciones cutáneas y meníngeas.

Estudio microbiológico

En el examen directo con hidróxido de potasio, se observan los esporangios de 8 a 26 micras, los elementos son sugerentes, pero se confunden con levaduras. El cultivo se realiza en los medios habituales de Sabouraud y agar sangre sin cicloheximida (Actidione) y a 25 a 35°C. En lapso de tres días, se obtienen colonias levaduriformes de color blanco o crema. El estudio microscópico del cultivo muestra las tecas con tabicación interna de 8 a 10 por 24 a 26 micras de diámetro; las autosporas miden 9 a 11 micras (fig. 32-2). *Prototheca zopfii* asimila dextrosa, galactosa, levulosa y etanol, mas no trehalosa. *Prototheca wickerhamii* presenta esporangios más pequeños y asimila glucosa, galactosa, manosa, glicerol, etanol y trehalosa, no sacarosa. Se ha observado recientemente la habilidad de estas algas

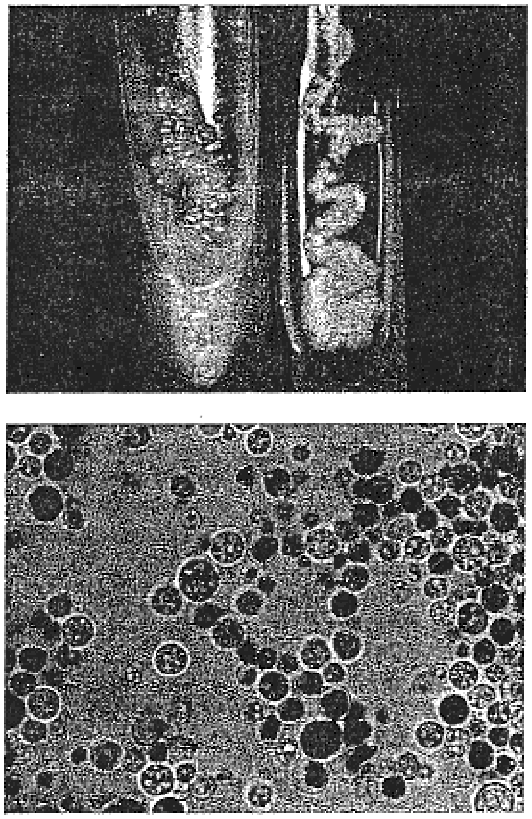


Fig. 32-2. *P. zopfii,* aspecto del cultivo y estudio microscópico del mismo (25×).

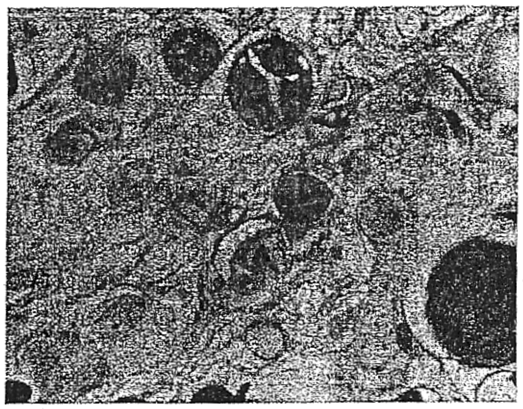


Fig. 32-3. Prototecosis, estudio histopatológico (PAS).

para crecer en medios comercializados como el CHROMagar Candida.

Datos histopatológicos

En epidermis hay hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis y, en ocasiones, ulceración. La reacción celular es mínima, con linfocitos, neutrófilos e histiocitos; puede haber células gigantes. Se observan las tecas o las esporas mayores, ovoides o esféricas, de pared gruesa y de 8 a 20 micras de diámetro; contienen en su interior esporas más pequeñas (autosporas). Se observan mejor con tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) o de Gomori-Grocott (fig. 32-3).

Datos de laboratorio

Llegan a encontrarse títulos altos de IgE. Se pueden ubicar anticuerpos por ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA).

Diagnóstico diferencial

Cromoblastomicosis (fig. 14-9, cap. 14), dermatitis herpetiforme, eccema. En el estudio microscópico, se puede confundir con células fumagoides (fig. 14-10, cap. 14) o con grandes levaduras de *H. duboisii* (fig. 17-2, cap. 17).

Tratamiento

No hay uno específico. Se ha usado pentamidina, griseofulvina, nistatina, anfotericina B, yoduro de potasio, ketoconazol, itraconazol y fluconazol, y es resistente a 5-fluorocitosina. Lo mejor es la extirpación quirúrgica si es factible.

NEUMOCISTOSIS

En pacientes con SIDA, origina neumonía epidémica. Antes de 1980, se habían descrito alrededor de 100 casos; en 1991, la incidencia se incrementó a 20 000, pero a partir de la profilaxis en infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con la terapéutica antirretroviral altamente eficaz, las cifras se han reducido de manera notable.

Pneumocystis carinii (Delanae y Delanae) fue descrito en Brasil por Carlos Chagas en 1909, quien lo interpretó como un estadio de *Trypanosoma* y, Antonio Carini, un italiano que coincidió con su descripción, envió la laminilla al Instituto Pasteur en 1912, donde se concluyó que era un parásito diferente. En 1942, van der Meer y Brug informaron la presencia de un organismo en los pulmones de seres humanos y, en 1951, Vanek estableció la etiología al demostrar *Pneumocystis* en el exudado de niños que morían de neumonía; en los decenios siguientes, se documentó la neumonía intersticial plasmocelular, así como las infecciones en animales. En 1955, se informó el primer caso en Estados Unidos y, en los años del decenio de 1970, se inició el tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol. Fue hasta 1986 que Mills llamó la atención sobre la frecuencia de *P. carinii* en los pacientes con SIDA. De acuerdo con Frenkel, en 1999 el término *P. carinii* se reservó para el parásito inicialmente identificado en ratas; *P. murina*, para las especies que infectan ratones (Keely y cols., 2004), *P. wakefieldiae* para otra especie de ratas, y *P. jirovecii*, para la especie que infecta seres humanos (Stringer y cols., 2002, Hughes 2003).

El agente es un hongo eucarionte patógeno oportunista, el cual se ha encontrado en pulmones de mamíferos homeotermos. Tradicionalmente se consideró un protozoario, idea que se perpetuó por su buena respuesta a trimetoprim con sulfametoxazol y pentamidina. Se ha puntualizado su taxonomía al haberse secuenciado algunos de sus genes de manera individual o en el proyecto genoma. Se ha relacionado con zigomicetos y levaduras rojas, por los análisis de 5S RNA y 18S rRNA; se ha confirmado la traducción del gen 3 de elongación con especificidad para hongos y tiene, por otra parte, un sistema genético que cambia los antígenos de superficie celular como en protozoarios del tipo *Trypanosoma.*

Reino:	Fungae
Phylum:	Ascomycota
Subphylum:	Taphrinomycotina (Archiascomycotina)
Clase:	Pneumocystidomycetes
Orden:	Pneumocystidales
Familia:	Pneumocystidaceae (Ericsson y Winka, 1998)
Género y especie:	*Pneumocystis jirovecii*

El factor de riesgo más importante es el decremento en la inmunidad celular, sobre todo cuando el conteo de linfocitos CD4+ es menor de 200/µl, pero también se asocia a enfermedades malignas, quimioterapia y recientemente a terapéutica biológica con infliximab.

Se manifiesta por una neumonía caracterizada por disnea, tos improductiva, fiebre de 38.5°C y sudación nocturna.

En la presentación parasitaria en tejido alveolar (neumocistosis), produce quistes de 5 a 7 micras de diámetro con cinco a ocho endosporas. Puede haber afección extrapulmonar (1 a 3%) de ganglios, bazo, hígado, huesos, glándulas suprarrenales, aparatos digestivo y urinario y piel.

Se desarrolla en un ciclo asexual de tres estadios: el trofozoíto o estado trófico que es haploide, el más pequeño (1.5 a 5 mµ), y elipsoidal o ameboide; el estado prequístico (esporocito) de tamaño intermedio, producto de la conjugación de dos células haploides, y que pasa por fases de meiosis y mitosis, dando lugar a un cigoto oval de cuatro núcleos, y la forma quística (5 a 8 mµ, asca) de pared gruesa que da lugar a ocho esporas o ascosporas, y que ya vacío tiene aspecto de copa o sombrero. Se tiñe con Giemsa (GMS), azul de toluidina, tinciones de plata y también se detecta con inmunohistoquímica, con calcoflúor en microscopio de fluorescencia, anticuerpos monoclonales fluorescentes y reacción en cadena de polimerasa (PCR); esta última técnica ha sido útil incluso en presencia de granuloma y ausencia de microorganismo.

Las muestras pueden obtenerse por biopsia pulmonar, broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar. Son auxiliares en el diagnóstico radiografía de tórax y tomografía axil computadorizada (TAC). No se ha logrado su cultivo.

El tratamiento de elección es el trimetoprim con sulfametoxazol, también se pueden usar pentamidina, clindamicina, dapsona, primaquina y trimetrexato. La pentamidina profiláctica ha disminuido la frecuencia y la gravedad.

Bibliografía

Boyd AS, Langley M, King LE. Cutaneous manifestations of *Prototheca* infections. J Am Acad Dermatol, 1995;32:758-764.

Casal M, Linares MJ, Solis F et al. Appearance of colonies of *Prototheca* on CHROMagar Candida medium. Mycopathologia, 1997;137(2):79-82.

Chao S, Hsu MM, Lee JY. Cutaneous protothecosis: Report of five cases. Br J Dermatol, 2002;146:688-693.

Cushion MT. *Pneumocystis* pneumonia. In: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London: Hodder Arnold, 2005:763-806.

Jensen HE, Aalbaek B, Bloch B, Huda A. Bovine mammary protothecosis due to *Prototheca zopfii*. Med Mycol, 1998;36(2):89-95.

Kim ST, Suh KS, Chae YS, Kim YJ. Successful treatment with fluconazole of protothecosis developing at the site of an intralesional corticosteroid injection. Br J Dermatol, 1996;135(5): 803-806.

Méndez CM, Silva-Lizama E, Logemann H. Human cutaneous protothecosis. Int J Dermatol, 1995;34(8):554-555.

Piyophirapong S, Linpiyawan R et al. Cutaneous protothecosis in an AIDS patient. Br J Dermatol, 2002;146:713-715.

Scott-Pore R. Protothecosis. In: Merz GW, Hay R (eds). Medical mycology. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th ed. London: Odre Arnold, 2005:397-411

Sharma K, Rao P, Krishnamurthy P et al. *Pneumocystis carinii (jirovecii)* pneumonia following infliximab infusion for Crohn disease: Emphasis in prophylaxis. Southern Med J, 2007;10(3):331-332.

Taniyama H, Okamoto F et al. Disseminated protothecosis caused by *Prototheca zopfii* in a cow. Vet Pathol, 1994;31:123-125.

Totet H, Duwat A, Daste G et al. *Pneumocystis jirovecii* genotypes and granulomatous pneumocystosis. Med Malad Infect, 2006;36:229-231.

Walsh SV, Johnson RA, Tahan SR. Protothecosis: An unusual cause of chronic subcutaneous and soft tissue infection. Am J Dermatopathol, 1998;20(4):379-382.

Wirth FA, Passalacqua JA, Kan G. Disseminated cutaneous protothecosis in an immunocompromised host: A case report and literature review. Cutis, 1999;63(3):185-188.

Sección VIII

Cultivos, tinciones y antimicóticos

33

Medios de cultivo

CLÁSICOS

Pueden ser de tres tipos: naturales, semisintéticos y sintéticos. Los naturales están elaborados con leche, huevo, granos de cereales, levadura de cerveza y otros compuestos. Los semisintéticos, como el Sabouraud, aportan una fuente de carbono y nitrógeno. Los sintéticos tienen una composición química bien definida y se usan en investigación; no son de uso sistemático.

Los medios de cultivo clásicos se preparan fácilmente; los ingredientes se disuelven por separado en agua y se mezclan en un matraz de Erlenmeyer; se calientan 15 min a baño María y 5 a 6 min en el mechero, la solución se coloca en tubos y se procesa en autoclave a 110°C durante 15 a 20 min; al sacarlos se colocan en posición inclinada para aumentar la superficie de cultivo. Pueden utilizarse cajas de Petri, que deben llenarse después de esterilizar el medio.

Si se usa tapón de rosca no se debe tapar herméticamente para facilitar la llegada de oxígeno o se pueden usar tapones de algodón.

Todas las manipulaciones han de realizarse en el área de esterilidad de la llama de un mechero de Bunsen o en una campana de flujo laminar.

Medio glucosado de Sabouraud

Es el medio clásico de aislamiento; en ocasiones, no es el idóneo pero se usa de manera universal para la identificación sistemática de los hongos.

Fórmula original:	
Glucosa cruda	4 g
Peptona granulada (*chapoteaut*)	1 g
Agar agar	2 g
Agua destilada	100 ml

Fórmula modificada:	
Glucosa	20 g
Peptona	10 g
Agar agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio de Sabouraud con antibióticos

Se añaden, disueltos en 10 ml de acetona, cloranfenicol, 0.05 g, o cicloheximida (Actidione), 0.5 g, o ambos (se dispone en el comercio de medios ya preparados, como Mycocel-agar, Micobiotic-agar, Dermasec-agar), que evitan el crecimiento de bacterias y hongos saprófitos.

Para cualquier aislamiento, se recomienda el medio simple de Sabouraud y el adicionado con antibióticos, pero debe evitarse el cloranfenicol si hay sospecha de actinomicetos, o la cicloheximida (Actidione) si se sospecha de enfermedad por agentes oportunistas.

OTROS MEDIOS DE CULTIVO

Medio líquido de Sabouraud

Es igual al medio simple de Sabouraud, pero sin agar; puede utilizarse para rehidratar cultivos desecados.

Fórmula:

Peptona	30 g
Glucosa	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio de conservación

No tiene azúcares; se utiliza para evitar el fenómeno de pleomorfismo. Es recomendable sobre todo para dermatófitos.

Fórmula:

Peptona granulada	30 a 40 g
Agar agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio papa (patata)-zanahoria

Estimula la producción de clamidosporas en *C. albicans* y de peritecios en *N. rosatii* y *A. boydii.*

Fórmula:

Pulpa de zanahoria	20 g
Pulpa de papa (patata)	20 g
Gelosa	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Se pelan y pesan las papas (patatas) y las zanahorias; se sumergen en agua durante una hora; se machacan en un mortero; la mezcla se calienta cinco minutos y se filtra a través de una gasa; se añade el agar y se afora a 1 000 ml; se esteriliza durante 10 min a 120°C.

Medio papa (patata)-zanahoria-bilis de buey

Al medio anterior se agrega 15% de bilis de buey. Estimula clamidosporas en *Candida albicans.*

Medio de cereal

Estimula clamidosporas en *C. albicans.*

Fórmula:

Cerelac*	14 g
Agar	10 g
Agua destilada	1 000 ml

* Producto comercial que contiene: harina de trigo, maíz, arroz, cebada, avena y extracto de malta.

Medio agar-harina de maíz (*corn meal*)

Estimula clamidosporas en *C. albicans.*

Fórmula:

Harina de maíz	62.5 g
Agua destilada	1 500 ml
Agar	19 g

Se colocan la harina de maíz y el agua destilada a 60°C durante una hora; se filtra y luego se agrega el agua.

Agar para clamidosporas

Estimula clamidosporas en *C. albicans.*

Fórmula:

Sulfato de amonio	1 g
Fosfato monopotásico	1 g
Azul de tripano	0.1 g
Polisacárido purificado	20 g
Agar	15 g
Biotina	5 g
Agua destilada	1 000 ml

Se suspenden 37 g del polvo deshidratado de la fórmula en el agua destilada y se deja remojar durante 15 min; se hierve durante un minuto agitando frecuentemente; se distribuye en los tubos y se esteriliza a 121°C durante 20 min.

Medio de arroz

Favorece fructificación y evita pleomorfismo en dermatófitos.

Fórmula:

Gelosa	20 g
Arroz con cáscara	20 g
Peptona	2 g (optativa)
Agua destilada	1 000 ml

Sección VIII

Cultivos, tinciones y antimicóticos

33

Medios de cultivo

CLÁSICOS

Pueden ser de tres tipos: naturales, semisintéticos y sintéticos. Los naturales están elaborados con leche, huevo, granos de cereales, levadura de cerveza y otros compuestos. Los semisintéticos, como el Sabouraud, aportan una fuente de carbono y nitrógeno. Los sintéticos tienen una composición química bien definida y se usan en investigación; no son de uso sistemático.

Los medios de cultivo clásicos se preparan fácilmente; los ingredientes se disuelven por separado en agua y se mezclan en un matraz de Erlenmeyer; se calientan 15 min a baño María y 5 a 6 min en el mechero, la solución se coloca en tubos y se procesa en autoclave a 110°C durante 15 a 20 min; al sacarlos se colocan en posición inclinada para aumentar la superficie de cultivo. Pueden utilizarse cajas de Petri, que deben llenarse después de esterilizar el medio.

Si se usa tapón de rosca no se debe tapar herméticamente para facilitar la llegada de oxígeno o se pueden usar tapones de algodón.

Todas las manipulaciones han de realizarse en el área de esterilidad de la llama de un mechero de Bunsen o en una campana de flujo laminar.

Medio glucosado de Sabouraud

Es el medio clásico de aislamiento; en ocasiones, no es el idóneo pero se usa de manera universal para la identificación sistemática de los hongos.

Fórmula original:

Glucosa cruda	4 g
Peptona granulada (*chapoteaut*)	1 g
Agar agar	2 g
Agua destilada	100 ml

Fórmula modificada:

Glucosa	20 g
Peptona	10 g
Agar agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio de Sabouraud con antibióticos

Se añaden, disueltos en 10 ml de acetona, cloranfenicol, 0.05 g, o cicloheximida (Actidione), 0.5 g, o ambos (se dispone en el comercio de medios ya preparados, como Mycocel-agar, Micobiotic-agar, Dermasec-agar), que evitan el crecimiento de bacterias y hongos saprófitos.

Para cualquier aislamiento, se recomienda el medio simple de Sabouraud y el adicionado con antibióticos, pero debe evitarse el cloranfenicol si hay sospecha de actinomicetos, o la cicloheximida (Actidione) si se sospecha de enfermedad por agentes oportunistas.

OTROS MEDIOS DE CULTIVO

Medio líquido de Sabouraud

Es igual al medio simple de Sabouraud, pero sin agar; puede utilizarse para rehidratar cultivos desecados.

Fórmula:

Peptona	30 g
Glucosa	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio de conservación

No tiene azúcares; se utiliza para evitar el fenómeno de pleomorfismo. Es recomendable sobre todo para dermatófitos.

Fórmula:

Peptona granulada	30 a 40 g
Agar agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio papa (patata)-zanahoria

Estimula la producción de clamidosporas en *C. albicans* y de peritecios en *N. rosatii* y *A. boydii.*

Fórmula:

Pulpa de zanahoria	20 g
Pulpa de papa (patata)	20 g
Gelosa	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Se pelan y pesan las papas (patatas) y las zanahorias; se sumergen en agua durante una hora; se machacan en un mortero; la mezcla se calienta cinco minutos y se filtra a través de una gasa; se añade el agar y se afora a 1 000 ml; se esteriliza durante 10 min a 120°C.

Medio papa (patata)-zanahoria-bilis de buey

Al medio anterior se agrega 15% de bilis de buey. Estimula clamidosporas en *Candida albicans.*

Medio de cereal

Estimula clamidosporas en *C. albicans.*

Fórmula:

Cerelac*	14 g
Agar	10 g
Agua destilada	1 000 ml

* Producto comercial que contiene: harina de trigo, maíz, arroz, cebada, avena y extracto de malta.

Medio agar-harina de maíz (*corn meal*)

Estimula clamidosporas en *C. albicans.*

Fórmula:

Harina de maíz	62.5 g
Agua destilada	1 500 ml
Agar	19 g

Se colocan la harina de maíz y el agua destilada a 60°C durante una hora; se filtra y luego se agrega el agua.

Agar para clamidosporas

Estimula clamidosporas en *C. albicans.*

Fórmula:

Sulfato de amonio	1 g
Fosfato monopotásico	1 g
Azul de tripano	0.1 g
Polisacárido purificado	20 g
Agar	15 g
Biotina	5 g
Agua destilada	1 000 ml

Se suspenden 37 g del polvo deshidratado de la fórmula en el agua destilada y se deja remojar durante 15 min; se hierve durante un minuto agitando frecuentemente; se distribuye en los tubos y se esteriliza a 121°C durante 20 min.

Medio de arroz

Favorece fructificación y evita pleomorfismo en dermatófitos.

Fórmula:

Gelosa	20 g
Arroz con cáscara	20 g
Peptona	2 g (optativa)
Agua destilada	1 000 ml

Medio de plátano (banana) (B-M-80, Ditrani)

Se utiliza para dermatófitos, *Candida* y otros hongos.

Fórmula:

Pulpa de plátano	60 g
Ácido tartárico al 1%	100 ml
Agar GC	32.5 g
Agua bidestilada	400 ml

Se tritura la pulpa de plátano en mortero, se mezcla con el ácido tartárico y 300 ml de agua bidestilada, y se calienta hasta la ebullición. Se regula a 5 el pH con ácido tartárico. Se filtra en gasa. Se añade el agar previamente disuelto en 100 ml de agua bidestilada. Se calienta hasta la ebullición y se completa la homogeneización. Se ajusta el pH a 6 a 6.5. Se distribuye dentro de tubos y se esteriliza en autoclave a 121°C por 15 minutos.

Medio de Czapek

Sirve para estudiar *Aspergillus* y *Penicillium*.

Fórmula:

Nitrato de sodio	3 g
Sacarosa	30 g
Fosfato dipotásico	1 g
Cloruro de potasio	0.5 g
Sulfato de magnesio	0.5 g
Sulfato de hierro	0.01 g
Agar	15 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio de Sabouraud con aceite de oliva

Se utiliza para cultivar *Malassezia* (*Pityrosporum*). Al medio de Sabouraud con antibióticos se agrega aceite de oliva al 10%. El aceite se esteriliza por separado y se agrega el medio cuando esté a 50°C y se vierte en los tubos o las cajas de Petri.

Medio para una especie de *Malassezia* (*Pityrosporum*) con bilis de buey (Dixon modificado)

Fórmula:

Agar extracto de malta	50 a 60 g
Bilis de buey	20 g
Tween 40	10 ml
Glicerina	2.5 ml
Agua destilada	1 000 ml

Se mezclan los componentes y se disuelven a baño María; se vierte en tubos y se esteriliza 20 min a 120°C. Se pueden añadir antibióticos antibacterianos.

Medio con ácido oleico y vitamina A

Se utiliza para una especie de *Malassezia*.

Fórmula:

Sabouraud simple	6.5 g
Tween 80	1 ml
Ácido oleico	10 g
Vitamina A	10 gotas
Cloranfenicol	0.5 g
Agua destilada	100 ml

Medio para dermatófitos (DTM, *dermatophyte test medium*)

Es un medio con antibióticos (por lo que inhibe bacterias y hongos contaminantes), que contiene además un indicador, el rojo fenol, que cambia de amarillo a rojo en presencia de dermatófitos. Sin embargo, puede haber positivos falsos si no se examina en etapas tempranas y aquí la morfología no es tan característica ni el medio es óptimo para la observación microscópica.

Fórmula:

Fitona o peptona de soya (soja)	10 g
Dextrosa	10 g
Agar	20 g
Rojo fenol (fenolsulfonftaleína)	40 ml
HCl 0.8 N	6 ml
Agua destilada hasta	1 000 ml

Se agregan los antibióticos disueltos en acetona como para el medio de Sabouraud; se esteriliza a temperatura de 115°C durante 10 min.

La solución de rojo fenol se prepara con 0.5 g de este último en 15 ml de NaOH 0.1 N más 85 ml de agua.

Extracto de malta o de cerveza

Estimula la fructificación en los hongos.

Fórmula:

Harina de malta	200 g
Agua destilada	1 000 ml

Se coloca a 45°C; luego se intenta aumentar 1°C por minuto hasta 70°C en 10 min. Se verifica mediante coloración con yodo si ha desaparecido todo el almidón. Es necesario dejar a 70°C hasta que desaparezca todo el almidón. A continuación, se filtra la mezcla y se agrega clara de huevo (una clara por cada 2 L). Se esteriliza a 125°C durante 45 min. Se afora a 1 L y se esteriliza a 110°C.

Gelosa de malta (agar extracto de malta)

Se obtiene al agregar gelosa al 2% al extracto de malta líquido.

Medio de infusión cerebro-corazón

Sirve para cultivar actinomicetos y obtener la fase levaduriforme de hongos dimorfos.

Fórmula:

Infusión de cerebro de becerro	200 g
Infusión de corazón de buey	250 g
Peptona	10 g
Glucosa	2 g
NaCl	5 g
HNa_2PO_4	2 g
Agua potable hasta	1 000 ml

Se ajusta a pH de 7

Este medio puede quedar gelosado si se agregan 18 g de gelosa/L.

Medio Lactrimel o Lactrimel (de Borelli)

Tiene pocos nutrimentos; estimula la producción de pigmentos y fructificación de muchos hongos, principalmente dermatófitos, así como de clamidosporas en *Candida albicans.*

Fórmula:

Harina de trigo	14 g
Miel	7 g
Leche de vaca	14 g
Agar	14 g
Cloranfenicol	0.25 g
Agua	1 000 ml

Medio para penetración de pelos *in vitro*

Sirve para observar órganos perforadores que están presentes en *T. mentagrophytes* mas no en *T. rubrum.*

Fórmula:

Agua destilada	20 ml
Extracto de levadura al 10%	2 a 3 ml

En una caja de Petri, se colocan pelos rubios de niño prepúber, de 1 cm de longitud, esterilizados; se agrega la solución preparada, se inoculan las colonias por estudiar y se dejan transcurrir tres a cuatro semanas. En medicina veterinaria, se usan pelos de caballo, con resultados igualmente buenos.

Medio de agar Biggy

Fue descrito por Nickerson y se basa en la propiedad de algunas levaduras para reducir las sales inorgánicas.

Fórmula:

Glucosa	10 g
Extracto de levadura	1 g
Glicina	10 g
Citrato de bismuto amónico	5 g
Sulfito de sodio	3 g
Cloranfenicol	5 g
Agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Con este medio se forma sulfuro de bismuto y las colonias de *Candida* adoptan una coloración que varía de marrón a negro.

Su preparación se ha simplificado con los medios comerciales, pero no es altamente fidedigno en la diferenciación de especies.

Medio de agar-dextrosa-urea

Se utiliza para observar la producción de ureasa, por ejemplo en *T. mentagrophytes* y *C. neoformans.*

Fórmula:

Dextrosa	1 g

Peptona	1 g
Fosfato monopotásico	2 g
Urea	20 g
Rojo fenol	0.012 g
Agua destilada	1 000 ml

Se disuelven, filtran y esterilizan los ingredientes; se disuelven por separado 15 g de agar en 900 ml de agua destilada y se esterilizan. Después de enfriar se añade la solución de urea.

Medio de Staib

Sirve para identificar *C. neoformans*, ya que adquiere color café (marrón) oscuro en este medio.

Fórmula:

Guizotia abyssinica (o ácido cafeico)	50 g
Glucosa	1 g
Creatinina	1 g
KH_2PO_4	1 g
Agar	15 g

Se hierve el polvo de las semillas de *Guizotia abyssinica* (alpiste negro) en 1 000 ml de agua destilada durante 30 min, se filtra, y se afora el volumen a 1 L con agua destilada. Se añaden los otros componentes; se esteriliza a 120°C durante 20 min. El pH final debe ser de 5.5.

Agar alpiste negro

Semilla de *Niger* o alpiste negro (*Guizotia abyssinica*) pulverizado, 70 g.

Fórmula:

Cloranfenicol	50 mg
Agar bacteriológico	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Se remoja el alpiste negro en 1 L de agua, se hierve 30 min y luego se filtra en gasa y papel filtro. Se afora a 1 L de agua y se esteriliza a 120°C durante 20 min. *Cryptococcus neoformans* adquiere un color marrón oscuro. Se utiliza para su identificación y aislamiento de sustratos muy contaminados. Para su aislamiento, se procesan las muestras a partir de una suspensión de 0.05 g de polvo en 15 ml de solución salina fisiológica estéril con 0.3 g/L de cloranfenicol. Se siembran con un escobillón en placas de Petri.

Medio de canavanina-glicina-azul de bromotimol

Para diferenciar *Cryptococcus neoformans*.

Fórmula

Solución A

Glicina	10 g
KH_2PO_4	1 g
$MgSO_4$	1 g
Tiamina-HCl	1 mg
Sulfato de L-canavanina	30 mg
Agua destilada	100 ml

Disolver los ingredientes y esterilizar por filtración (0.45 µm), a un pH de 5 a 6.

Solución B

Azul de bromotimol	0.4 g
NAOH al 0.01 NO	4 ml
Agua destilada	36 ml

Se prepara de la siguiente manera:

Solución B	20 ml
Agar	20 g
Agua destilada	880 ml

Se mezclan y se esterilizan a 15 lb por 15 min. Se enfría a 50°C y se agregan 100 ml de la solución A. Se mezcla bien y se vierte.

La lectura se realiza a las 72 horas; *C. neoformans* variedad *neoformans* no desarrolla colonia ni cambia de color (amarillo); *C. neoformans* variedad *gattii* crece y cambia de color el medio a azul cobalto.

Medio de transporte para hongos (medio de Stuarts)

Fórmula:

Tioglicolato de sodio	1 g
Glicerofosfato de sodio	10 g
$CaCl_2$	100 mg
Azul de metileno	0.002 mg
Agua destilada	1 000 ml
El pH debe ser de	7.3.

Medio de Bennett

Se utiliza para actinomicetos.

Fórmula:

Extracto de levadura	19 g

Extracto de carne	18 g
NZ Amida A	2 g
Caseína para digestión	1 g
Glucosa	10 g
Gelosa	15 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio de Löwenstein-Jensen

Se emplea para actinomicetos, micobacterias y *Actinomadura.*

Fórmula:

Fosfato monopotásico	2.4 g
Sulfato de magnesio	0.24 g
Citrato de magnesio	0.6 g
Asparagina	3.6 g
Glicerina	12 ml
Agua destilada	600 ml
Fécula de papa (patata)	30 g
Huevos frescos	1 000 ml
Solución de verde de malaquita al 2%	20 ml

Las sales se disuelven por calentamiento y esta solución se distribuye en frascos que se esterilizan 30 min a 110°C.

En un recipiente de 3 L con perlas de vidrio, se ponen los 30 g de fécula de papa (patata) la cual esterilizó 30 min a 120°C, y la solución previamente preparada. En seguida, se coloca el recipiente a baño María a 100°C y se agita continuamente hasta que el líquido se torna translúcido en alrededor de 15 a 20 min. Se deja una hora a 56°C. Los huevos se sumergen una hora en alcohol de 90 grados; a continuación, éstos se rompen uno tras otro en un vaso de precipitado y se vierten en una probeta de 1 L; se homogeneizan con una varita de vidrio o un agitador mecánico y se filtran a través de una gasa.

Un litro de ese preparado se mezcla con un frasco de fécula y se le agregan 20 ml de verde de malaquita. La mezcla se deja en reposo una hora antes de distribuirse en los tubos o en las cajas de Legroux. El medio se coagula con un solo calentamiento de 40 min a 85°C.

Medio para hidrólisis de la caseína

Es útil para tipificar *Nocardia.*

Fórmula 1:

Leche entera en polvo	4 cucharadas
Agua destilada	50 ml
Sig.: A	
Agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml
Sig.: B	

Se esterilizan ambas preparaciones. En una caja de Petri, se mezclan dos tubos de agar con uno de leche, se deja solidificar y se siembra la colonia problema.

Fórmula 2:

Dextrosa	1 g
Agar bacteriológico	1.5 g
Agua destilada	50 ml
Sig.: A	
Leche descremada ("Skim milk")	1.5 g
Agua destilada	50 ml
Sig.: B	

Se esterilizan por separado A y B a 10 lb de presión durante 10 min; se dejan enfriar a 45°C, se vacían en cajas de Petri y se mezclan.

Medio para hidrólisis de tirosina, xantina o hipoxantina

Sirve para tipificar *Nocardia.*

Fórmula:

Peptona	5 g
Extracto de carne	3 g
Agar	15 g
L-tirosina	5 g
(o xantina o hipoxantina)	4 g
Agua destilada	1 000 ml
pH 7	

La tirosina, xantina o hipoxantina debe distribuirse uniformemente en todo el medio y luego se esteriliza 15 min a 110°C.

Medio para hidrólisis de la gelatina diluida

Sirve para estudiar actinomicetos.

Fórmula:

Gelatina	4 g
Agua destilada	1 000 ml

Se envasa en tubos y se esteriliza 15 min a 110°C.

Se utilizan tubos para hemólisis con 4 ml de gelatina al 0.4%; se depositan en la superficie del medio pequeños fragmentos de la colonia por estudiar. Se incuba a 37°C durante 7 a 14 días. Se agrega 1 ml de nilhidrina al 0.24% en butanol. Se sustituye el tapón de algodón por una canica como condensador. Se calienta a baño María durante 5 min, se agita vigorosamente y se deja reposar. La hidrólisis se manifiesta por la formación de un anillo de color púrpura o violeta.

Medio de Garrod

Para aislar y conservar actinomicetos.

Fórmula:

Extracto de carne	3 g
Cloruro de sodio	5 g
Peptona	10 g
Almidón soluble	[illegible] g
Agar	20 g
Agua destilada	1 000 ml

Se disuelven los ingredientes en el agua. Se esteriliza a 120°C durante 15 min y se envasa.

Caldo de tioglicolato con soya [soja] tripticasa

Se usa para actinomicetos anaerobios.

Fórmula:

Caldo de tioglicolato	29.50 g
Caldo de soya tripticasa	1.50 g
Caldo de triptosa	1.25 g
Agua destilada	1 000 ml

Medio para especies de *Corynebacterium*

Para aislamiento de especies del género *Corynebacterium*.

Fórmula:

Suero fetal bovino	20 ml
Agar bacteriológico	2 g
Medio 199 (preparado)	78 ml

Se mezclan los componentes y se envasan. Se esterilizan a 15 lb de presión por 20 minutos.

Medio de Kurung

Es útil para conservar hongos patógenos en su forma parasitaria.

Fórmula:

Fécula de papa (patata)	1 g
Agua destilada	100 ml
Mezcla de huevo	150 ml

El agua con la fécula de papa (patata) se calienta en el mechero de Bunsen hasta que la mezcla se gelifique, entonces se esteriliza a 115°C durante 15 min.

Se agita la mezcla de huevos (que contiene 100 ml de yemas y 40 ml de huevos enteros) en presencia de perlas de vidrio y se agrega con técnica estéril a la fécula de papa (patata). El medio se reparte en tubos y se deja coagular inclinado a 90°C durante una hora.

Medio de urea de Christensen

Permite comprobar la presencia de ureasa y cuando es positiva el color del medio pasa de rosado a rojo (p. ej., *Cryptococcus*).

Fórmula:

Peptona	0.1 g
Glucosa	0.5 g
NaCl	0.5 g
KH_2PO_4	0.2 g
Agar	1.5 g
Agua destilada	100 ml
Rojo fenol	0.012 g

Se disuelven los componentes y se ajusta el pH a 6.8, luego se esteriliza el medio, se enfría y se añade urea al 20%, 0.5 ml por cada 4.5 ml de medio. La urea se esteriliza previamente para filtración. Esta prueba se ha simplificado utilizando Bactourea R Broth (Difco Lab., Detroit).

Hoy se ha simplificado la preparación de muchos medios de cultivo al utilizar medios deshidratados a los que solamente hay que añadir la cantidad correcta de agua y esterilizar.

Bibliografía

Alba-Flores J, Garza-Garza D, Martínez E, Osorio M, Ruiz A, Sandoval MA, Tovar C, Trujillo A. Manual de micología médica. 3ª ed. Laboratorio de Micología, Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias Biológicas. México: IPN, 1982.

Bonifaz A. Micología médica básica. México: Méndez-Cervantes, 2000:521-530.

Emmons ChW, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ. Medical mycology. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977:535-569.

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México: Trillas, 2006:149-179.

Segretain G, Drouhet E, Mariat F. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. 4ª ed. Paris: Maloine, 1979:127-138.

Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernández A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M. Micología médica. Barcelona: Masson, 1993:11-22.

Horacio Esquivel Ramirez

34

Tinciones, reactivos, colorantes y fórmulas diversas

TÉCNICAS DE TINCIÓN

Albert

Se mezclan 3 ml de solución de Albert con 6 ml de agua destilada y 1 ml de glicerina.
Se coloca un grano en el portaobjetos.
Se agregan varias gotas de la mezcla sobre el grano. Se oprime fuertemente con un cubreobjetos. Se observa al microscopio.
Sirve para observar granos ocasionados por hongos verdaderos.

Azul de metileno

Se cubre el portaobjetos con la solución saturada de azul de metileno, 30 segundos.
Se enjuaga con agua corriente.
Se seca y se observa.

Dominici

Se colorea con solución de Dominici 10 a 15 min hasta obtener un tinte oscuro.
Se enjuaga con agua.
Azul de toluidina en agua destilada al 1%, dos minutos.
Se enjuaga con agua.
Se diferencia con agua acética a 1:500.
Se lava con agua.
Alcohol absoluto.
Tolueno.
Resina oxidada o aceite de cedro.

Giemsa

Se hace el frotis de la manera habitual y se fija con alcohol absoluto, 15 minutos.
Se cubre con solución de Giemsa.
Se deja reposar 45 a 60 minutos.
Se lava, se seca y se observa al microscopio.
La solución de Giemsa se diluye en agua destilada neutra o alcalina; puede alcalinizarse con carbonato de bario, 1 gota/ml de agua.

Gomori-Grocott (impregnación argéntica)

Se elimina la parafina.
Se enjuaga con agua destilada.
Se oxida en una solución de ácido crómico al 5%, una hora.
Se lava con agua corriente.
Bisulfito de sodio al 1% para quitar el exceso de ácido crómico.
Lavado con agua, 5 a 10 minutos.
Agua destilada tres a cuatro veces.
Solución de $AgNO_3$ preparada en el momento de usar, 30 a 60 min en estufa a 58°C.
Los cortes se tiñen de color café (marrón) amarillento; se verifica con el microscopio; se utilizan pinzas parafinadas (para enviar contactos metálicos); se lava en agua bidestilada.
Se enjuaga en agua bidestilada seis veces. Solución de cloruro de oro al 0.1%, dos a cinco minutos. Se enjuaga en agua bidestilada.
Se fija la plata en una solución de tiosulfato (o hiposulfito de sodio) al 2%, dos a cinco minutos.

Agua corriente.
Agua con ácido acético 1:500.
Se tiñe con hematoxilina y eosina (véase la técnica en este mismo capítulo)*.
Carbonato de litio.
Agua, alcohol absoluto.
Tolueno.
Resina.
* Puede no seguirse esta tinción y utilizar eosina o verde brillante como colorante de fondo.

Gram

Se hace el frotis de la manera habitual y se fija a la flama.
Cristal violeta (o violeta de genciana), un minuto. Se lava con agua corriente.
Yodopovidona (lugol), un minuto.
Se decolora con alcohol-acetona (1:1).
Safranina, 30 segundos.
Se lava con agua corriente.
Se deja secar y se observa al microscopio.

Gridley

Se fija de la manera usual.
Se pasa por xilol, alcohol absoluto, alcohol al 95% y agua destilada.
Se coloca en solución acuosa de ácido crómico al 4%, una hora.
Se enjuaga en agua corriente, cinco minutos.
Se sumerge en reactivo de Coleman Feulgen, 15 minutos.
Se enjuaga en agua sulfurosa, tres veces.
Se lava con agua corriente, 15 minutos.
Se coloca en solución de aldehído-fucsina, 15 a 30 minutos.
Se retira el exceso de colorante con alcohol al 95%. Se enjuaga con agua corriente.
Se contrafija ligeramente con solución amarilla de metanilo.
Se enjuaga en agua corriente.
Se deshidrata con alcohol al 95% y alcohol absoluto.
Se aclara con xilol.
Se monta.
Con esta tinción los hongos, las fibras elásticas y la mucina adoptan color rosado a púrpura sobre fondo amarillo. Es muy útil en *Histoplasma* y *Lacazia loboi*.

Hematoxilina y eosina

Hematoxilina al 0.2%, 10 minutos. Se lava con agua, 10 minutos.
Se diferencia con alcohol más HCl. Se azula con carbonato de litio. Eosina azulosa, 1:5 000, cinco minutos. Se enjuaga con agua y se escurre.
Azafrán alcohólico al 2.5% algunas gotas, cinco minutos. En caso de coloración excesiva, alcohol de 96 grados; si no hay, alcohol absoluto.
Tolueno.
Resina.

Hotchkiss-Mac Manus (tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS])

Se elimina la parafina.
Se lava con alcohol absoluto.
Se lava con alcohol de 70 grados.
Ácido peryódico, cinco minutos a temperatura ambiente. Lavado con agua corriente, 15 minutos. Schiff, 15 a 45 minutos.
Agua sulfurosa, tres baños de cinco minutos.
Lavado con agua corriente, 10 minutos.
Verde de malaquita al 0.02% o verde brillante (coloración de fondo).
Lavado con agua.
Alcohol absoluto.
Tolueno.
Resina.

May Grünwald-Giemsa

Se lavan los cortes con agua neutra.
May Grünwald (1 ml en 4 ml de agua destilada neutra), 15 min a 37°C.
Sin lavar, Giemsa (tres gotas en 2 ml de agua destilada neutra), 40 min a 37°C.
Se lava con agua destilada.
Se diferencia con ácido acético débil.
Se lava.
Se deshidrata con alcohol-acetona (1:1).
Tolueno.
Resina.

Múltiple de Paragón

Después de tomar la muestra, se fija de inmediato con alcohol isopropílico al 70%, tres minutos.

Se sumerge la laminilla cinco veces en alcohol isopropílico diluido con agua (1:4).

Se sumerge la laminilla cinco veces en agua. Se cubre con reactivo Paragón, cinco segundos.

Se enjuaga con agua.

Se quitan las asperezas de los extremos.

Se coloca una gota de agua sobre la muestra.

Se ubica el cubreobjetos sobre el agua y se examina.

Wright

No es necesario fijar el frotis.

Colorante de Wright, dos minutos.

Se agrega solución amortiguadora (buffer) y se mueve continuamente la laminilla para facilitar una adecuada distribucion de los reactivos.

Se dejan los reactivos tres a cuatro minutos hasta que se forme una nata de color verde metálico.

Se enjuaga al agua corriente quitando el exceso de colorante.

Se deja secar y se observa al microscopio.

Ziehl BH

Para frotis:

Mezcla de tolueno con aceite de parafina o vegetal (2:1), dos baños de cinco minutos.

No se lava.

Se deja secar en papel Joseph.

Fucsina en frío, 20 minutos.

Se lava con agua.

Se decolora hasta aclarar, con ácido láctico al 5% en alcohol de 90 grados, 40 a 60 segundos.

Se lava con agua.

Azul cielo II o azul de Unna.

Para cortes histológicos:

Se elimina la parafina directamente en la mezcla de tolueno y aceite.

Se sigue el mismo procedimiento. Se diferencia con alcohol-acetona.

Ziehl-Gram

Fucsina fenicada, 15 a 30 min a 55°C.

Se lava con agua.

Clorhidrato de anilina al 2%, algunos segundos. Se decolora con alcohol. Violeta de genciana anilinada, tres minutos.

Yodopovidona (Lugol), tres minutos. Se lava rápidamente con alcohol absoluto.

Verde brillante al 2% o picroíndigo carmín, algunos segundos.

Ziehl-Neelsen

Se hace el frotis de la manera habitual y se fija a la flama.

Se cubre con fucsina fenicada y se calienta hasta la emisión de vapores.

Se lava con agua corriente.

Se decolora con alcohol-ácido (HCl, 1 ml más alcohol al 70%, 99 ml), cinco minutos.

Se lava con agua corriente.

Se cubre con azul de metileno, siete minutos.

Se enjuaga con agua corriente.

Se deja secar y se observa al microscopio.

Ziehl-Neelsen modificado de Kinyoun

Se seca la preparación.

Se cubre con fucsina, se calienta cinco minutos y se enjuaga con agua destilada.

Se cubre con etanol al 50% y se elimina el exceso de colorante.

Se enjuaga con agua destilada y se coloca ácido sulfúrico en solución acuosa al 0.5% por tres minutos.

Se enjuaga con agua destilada y se contrasta con azul de metileno al 1% por un minuto.

Se enjuaga con agua destilada, se escurre y se seca.

Blanco de calcoflúor

Es un blanqueador utilizado en la industria textil y del papel, está disponible en el comercio (Blankofor, Bayer; Calcofluor White, Polysciences; Fluorescent brightener, Sigma).

La solución se prepara con 1 g de polvo de calcoflúor blanco (Polysciences. Warrington PA) en 100 ml de agua destilada (solución madre al 0.1%), se calienta suavemente.

Se coloca en un portaobjetos una gota de solución de KOH con una gota de la preparación y se coloca un cubreobjetos, se calienta ligeramente y se examina bajo microscopio de fluorescencia. Se puede diluir también 1:10 en solución acuosa de azul de Evans al 0.05% como coloración de fondo.

REACTIVOS Y COLORANTES

Ácido peryódico, solución de

Ácido peryódico	1 g
Agua destilada	100 ml

Agua sulfurosa

Agua destilada	50 ml
HCl concentrado	0.5 ml
Metabisulfito de sodio	0.2 g

Albert, reactivo de

Azul de toluidina	0.15 g
Verde de malaquita	0.2 g
Ácido acético glacial	1 ml
Alcohol al 95%	2 ml
Agua destilada	100 ml

Se deja reposar 24 horas y se filtra.

Aldehído-fucsina, solución de

Fucsina básica	1 g
Alcohol al 70%	200 ml
Paraldehído	2 ml
Ácido clorhídrico concentrado	2 ml

La solución se deja a la temperatura ambiente tres días, hasta que adopte color azul oscuro. Se guarda en refrigeración. Se filtra y se deja que llegue a la temperatura ambiente antes de usarse.

Amarillo de metanilo, solución

Amarillo de metanilo	0.25 g
Agua destilada	100 ml
Ácido acético glacial	2 gotas

Andrade, indicador de

Se disuelven 0.5 g de fucsina en 100 ml de agua destilada.

Se agrega NaOH N/L hasta que el color vire a rosa o marrón rojizo y finalmente a amarillo (unos 17 ml). Se agrega el indicador a razón de 1%.

El indicador es incoloro a pH de 7.2 en medio frío.

Azul de metileno

Alcohol	10 ml
Azul de metileno	1.5 g
Fenol	5 g
Agua destilada	100 ml

Azul de triptano

Azul de triptano	1 g
Ácido fénico	5 g
Agua destilada	100 ml

Berthelot, solución oligodinámica de

H_2O	1 000 ml
$Fe_2SO_4 \cdot 9\ H_2O$	50 g
$MnSO_4 \cdot 7\ H_2O$	2 g
$CaSO_4 \cdot 2\ H_2O$	0.50 g
$NiCl_2 \cdot 6\ H_2O$	0.05 g
$COCl_2 \cdot 6\ H_2O$	0.05 g
$TiOSO_4 \cdot 4\ H_2O$	0.20 g
$ZnSO_4 \cdot 7\ H_2O$	0.10 g
$CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$	0.05 g
$GISO_4 \cdot 4\ H_2O$	0.10 g
H_3BO_3	0.05 g
$4\ H_2SO_3$ a 66 grados	1 ml

Se filtra en papel y se agrega al medio a razón de 10 gotas/L.

Bouin, fijador de

Solución saturada de ácido pícrico	300 ml
Formol comercial al 40%	100 ml
Ácido acético glacial	20 ml

Se precisan uno a tres días para la fijación.

Coleman-Feulgen, reactivo de

Se calientan 200 ml de agua destilada y se añade 1 g de fucsina básica; cuando ésta se disuelve, se enfría y se filtra.

Se añaden 2 g de metabisulfito de sodio y 10 ml de ácido clorhídrico normal.

Se deja reposar 24 horas y se añaden 0.5 g de carbón activado.

Se agita un minuto.

Se pasa a través de papel filtro.

El filtrado debe ser incoloro.

Se guarda en refrigeración.

Cristal violeta

Alcohol de 90 grados	10 ml
Cristal violeta	1 g
Ácido fénico cristalizado	2 g
Agua destilada	100 ml

Se disuelve el cristal violeta en el alcohol y se agrega poco a poco el ácido fénico. Cuando está homogéneo, se añade el agua. Se deja reposar 24 horas y se filtra.

Dominici, solución de

Eritrocina de Grübler	0.20 g
Naranja G	1 g
Agua destilada	100 ml

Eritrocina, solución de

Eritrocina	1 g
Ácido fénico	5 g
Agua destilada	100 ml

Fucsina fenicada

Fucsina básica	1 g
Alcohol absoluto	10 ml
Fenol	5 g
Agua destilada	300 ml

Giemsa, solución de

Polvo de Giemsa	600 mg
Alcohol metílico	50 ml
Glicerina neutra	50 ml

El polvo se machaca con glicerina en un mortero. Luego se pone a baño María dos horas a 55°C. Con una parte de alcohol, se limpia el mortero, se filtra y se agrega el resto del alcohol. Se deja madurar dos semanas.

Giemsa, solución amortiguadora (buffer), de

Na_2HPO_4	6.77 g
KH_2PO_4	2.59 g
Agua destilada	1 000 ml

Se utiliza mezclando 2 ml de la solución con 6 ml del amortiguador.

Nitrato de plata metenamina ($AgNO_3$), solución de

$AgNO_3$ al 5%	5 ml
Hexametilenotetramina al 3%	100 ml

El precipitado blanco desaparece mediante agitación. Se diluyen 25 ml de esta solución en 25 ml de agua destilada. Al momento de usar, se agregan 2 ml de borato de sodio al 5%.

Paragón, reactivo

Azul de toluidina	0.356 g
Fucsina básica	0.135 g
Alcohol etílico al 30%	50 ml

Alcohol isopropílico al 70% (como fijador)

Rojo fenol

Indicador para agregar a los medios (se agrega a razón de 1%).

Rojo de metilo

Indicador para agregar a los medios.

Rosa de Bengala

Oxítona	5 g
Dextrosa	10 g
Fosfato monopotásico	1 g
Sulfato de magnesio	0.5 g
Agar	20 g
Rosa de Bengala	0.035 g
Agua destilada	1 000 ml

Se disuelve por calentamiento; se esteriliza 15 min a 110°C. Si es necesario, se inhibe la contaminación bacteriana, se agrega 1 ml de sulfato de estreptomicina que contenga 1 mg/ml por cada 20 ml de medio.

Schiff, solución de

Fucsina básica	2 g
Agua destilada hirviente	400 ml

Se deja enfriar a temperatura de 50°C y se agregan 10 ml de HCl 2N y 4 g de metabisulfito de sodio anhidro. Se deja reposar 12 horas en la oscuridad, se agrega 1 g de carbón animal y se filtra. Si el colorante se torna rosado al secarse, se agregan 15 ml de HCl 2N.

Wright, reactivo de

Colorante de Wright	0.3 g
Glicerina	3 ml
Alcohol metílico	100 ml

Wright, solución amortiguadora (buffer) de

Fosfato de potasio monobásico	6.63 g
Fosfato de sodio dibásico	2.56 g
Agua destilada	1 000 ml

FÓRMULAS DIVERSAS

Azul de lactofenol

Sirve para observar preparaciones fijas.
Se hace la preparación.
Acetona, cinco minutos.
Xilol-acetona, cinco minutos.
Xilol, 30 minutos.

Se monta con bálsamo de Canadá antes de que seque.

Goma-cloral

Se emplea como montaje para material hidratado.

Agua destilada	60 ml
Goma arábiga	30 g
Hidrato de cloral	40 g
Glicerina	20 ml

Se disuelve la goma arábiga en agua en muñeca y el hidrato de cloral en glicerina, y se mezcla cuando están disueltos por completo.

Limpiadora de microscopio, solución

Alcohol absoluto	33 ml
Acetona de 99.5 grados	33 ml
Éter sulfúrico	33 ml

Meyer, albúmina de

Se utiliza como fijador de pelos y escamas.

Clara de huevo	Una parte
Glicerina	Una parte
Timol	Unos cristales

Se bate la clara a punto de turrón, se agrega la glicerina y en seguida los cristales de timol.

Raulin, líquido de

Se utiliza como descontaminante de levaduras y bacterias.

Agua destilada	1 500 ml
Azúcar ordinaria	70 g
Ácido tartárico	4 g
Nitrato de amonio	4 g
Fosfato de amonio	0.60 g
Carbonato de potasio	0.60 g
Carbonato de magnesio	0.40 g
Sulfato de amonio	0.25 g
Sulfato de zinc	0.07 g
Sulfato férrico	0.07 g
Silicato de potasio	0.07 g
Sulfato de magnesio (optativo)	0.07 g

MEDIOS DE PROTECCIÓN CONTRA LOS ÁCAROS

Las colonias en los medios de cultivo pueden ser invadidas por ácaros de los géneros *Tyroglyphus* y *Tarsonemus*; éstos pueden aparecer cuando una cepa de otro laboratorio se incorpora a las propias; estos ácaros se comen los cultivos y pueden extender la contaminación de un cultivo a otro, incluso son capaces de atravesar tapones de algodón. Se reconocen porque se observan zonas destruidas que semejan caminos sobre la superficie del medio. Un cultivo puede rescatarse si se cubre con aceite mineral y se almacena por dos a tres meses, entonces los subcultivos

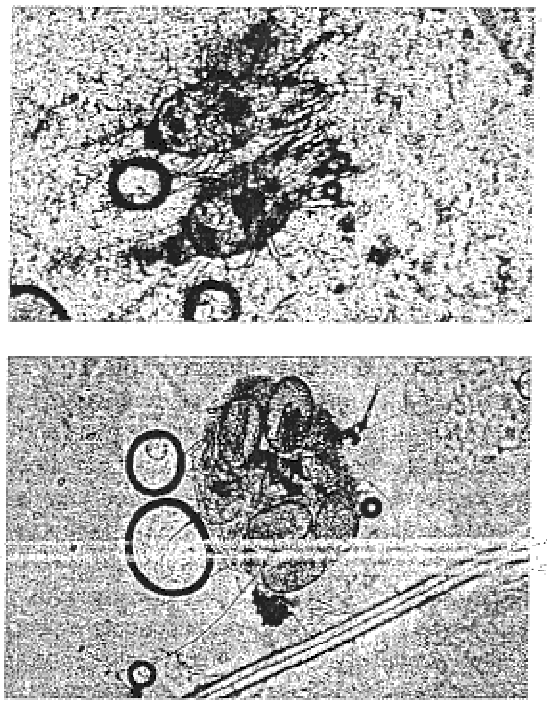


Fig. 34-1. Huevecillos y ácaros de los cultivos.

estarán libres de ácaros. Tampoco toleran el frío, por lo que pueden refrigerarse (fig. 34-1).

Solución protectora de cultivos

Se utiliza en cultivos puestos en tubos de ensayo y con tapón de algodón.

Alcohol de 95 grados	0.95 ml
Bicloruro de mercurio	0.5 g
Glicerina	5 ml
Safranina	Unas gotas

El tapón se sumerge en la solución, se tapa el tubo y se corta el algodón que sobresale de este último.

Trampas

Los tubos de cultivo se colocan dentro de recipientes de vidrio rodeados de una mezcla de 2:3 de lanolina y 1:3 de vaselina.

Aplicación de gelatina sulfatada

Gelatina	200 g
$CuSO_4$	80 g
Agua	1 000 ml

Se calienta un poco la boca del tubo en el mechero de Bunsen y se sumerge en la mezcla anterior; luego se adhiere un papel de cigarrillo para evitar que los ácaros penetren al interior. También se usan discos de papel filtro impregnados de lindano, los cuales se introducen en el tubo.

Los estantes donde se guardan los tubos pueden limpiarse con solución de formol comercial o se coloca un matraz de Erlenmeyer con un carburante agrícola en el que se coloca una mecha. También se usa naftaleno (paradiclorobenceno) e incluso preparaciones comerciales como el H24 de Bayer.

PEGAMENTOS PARA SELLAR LAMINILLAS

Barniz de uñas

Es práctico, barato y fácil de aplicar.

Dunoyer, pegamento de

Lanolina anhidra	20 g
Colofonia	80 g

Parafina

Se disuelve con un alambre encorvado y caliente, y se aplica sobre la superficie por sellar.

Bibliografía

Alba-Flores J, Garza-Garza D, Martínez E, Osorio M, Ruiz A, Sandoval MA, Tovar C, Trujillo A. Manual de micología médica. 3ª ed. Laboratorio de Micología, Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias Biológicas. México: IPN, 1982.

Bonifaz A. Micología médica básica. México: Méndez-Cervantes, 2000:521-530.

Emmons ChW, Binford CH, Utz JP, Kwon-Chung KJ. Medical mycology. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977:535-569.

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, Castañón-Olivares R. Micología médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio. México: Trillas, 2006:149-179.

Segretain G, Drouhet E, Mariat F. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. 4ª ed. Paris: Maloine, 1979:127-138.

Torres-Rodríguez JM, Palacio-Hernández A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M. Micología médica. Barcelona: Masson, 1993:11-22.

35

Antimicóticos

Se han descubierto muy pocos antimicóticos en comparación con los antibióticos antibacterianos, y pueden ser fungistáticos o fungicidas, según inhiban el crecimiento o produzcan lisis de los hongos.

Uno de los adelantos más sobresalientes es la definición de la célula fúngica en contraposición con otras formas eucarióticas, especialmente de mamíferos, ya que esta diferencia ha sido fundamental en el desarrollo de los nuevos antimicóticos. Estas diferencias están encabezadas por la presencia de ergosterol, y no de colesterol, como el esterol más importante de la membrana celular (excepto *P. jirovecii*); así como la producción de quitina y beta-glucanos como parte de la estructura de la pared celular. También están la vía del ácido alfa-aminoadípico para la síntesis de lisina y diferencias en la síntesis de ácido nucleico y mecanismos de división nuclear. La pared celular en los hongos tiene una función similar a la de las bacterias y no existe en las células de mamíferos, por lo que se considera ahora el sitio ideal para la inhibición de la biosíntesis de estos dos importantes componentes: glucanos y quitina.

El mecanismo de acción de los antimicóticos es variado; la griseofulvina actúa a nivel de la síntesis de proteínas de microtúbulos e inhibe la reproducción celular específicamente en dermatófitos. La 5-fluorocitosina fue el primer compuesto sintético en impedir la reproducción celular, pero está limitado a la terapéutica combinada. Los polienos, como anfotericina B y nistatina, afectan las membranas fúngicas al actuar en la molécula de ergosterol. Los imidazoles y los triazoles tienen actividad de manera primaria en el sistema enzimático citocromo P-450 involucrado en la síntesis de ergosterol de la membrana celular.

La terbinafina se desempeña a nivel de la epoxidación de escualeno y es fungicida. En los azoles en particular una limitante es su actividad fungistática, pero se han creado avances especialmente en el espectro de acción y en su seguridad. Los nuevos antimicóticos, como las neumocandinas y las nikkomicinas actúan en la pared celular al inhibir la síntesis de glucanos y de quitina. Por ende, conviene conocer aplicaciones, ventajas y limitaciones de estos antimicóticos, sobre todo los efectos colaterales y las interacciones.

En los últimos años, se han producido cambios llamativos en cuanto a epidemiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las micosis, especialmente de las invasoras. Los problemas actuales para el uso de medicamentos antifúngicos son la presencia de mayor cantidad de infecciones sistémicas, el uso de inmunosupresores y citotóxicos, la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA), las infecciones por hongos emergentes, la posible resistencia a azoles y la poca disponibilidad de pruebas de susceptibilidad. Un reto muy importante para la industria farmacéutica ha sido el mejor conocimiento de la biología fúngica para tratar de diseñar antimicóticos que actúen a nivel de sitios específicos de las células eucarióticas de los hongos y que no están presentes en las células humanas, o ampliando y mejorando la eficacia y la tolerabilidad de los ya existentes. Por tal motivo, uno de los retos en el tratamiento de micosis invasoras será diseñar estrategias de uso de los antifúngicos apropiadas, teniendo en cuenta los escenarios cambiantes en función de los factores de riesgo, del estado de inmunosupresión y de los hongos causales.

INTERACCIONES

Ocurren cuando los alimentos, el alcohol u otras sustancias alteran la actividad específica de un medicamento en el cuerpo. Estas interacciones pueden ser farmacocinéticas, como los cambios en absorción, distribución, metabolismo o eliminación del medicamento, o farmacodinámicas, y ocasionar antagonismo, o efectos aditivos que dependen de receptores similares, o actividad fisiológica.

La mayoría de los antifúngicos sistémicos se metaboliza en el hígado; por ello, los metabolitos solubles en agua pueden ser eliminados más fácilmente que los lipofílicos. Un paso fundamental en este proceso es la monooxigenación por enzimas citocromo P-450. Estas enzimas constituyen una familia de hemoproteínas presentes en todos los tejidos, pero muy concentradas en las células hepáticas. Se clasifican en las familias 1, 2 y 3, en las subfamilias A, B, C y D, y en las isoenzimas específicas 1, 2, 3 y 4. En dermatología, una de las isoenzimas más importantes es la citocromo P-450 3A4 (CYP 3A4) que metaboliza astemizol, agentes antiarrítmicos, cortisol, ciclosporina A, estradiol, tacrolimus, itraconazol y ketoconazol, entre otros.

El metabolismo está determinado genéticamente y las personas se clasifican en metabolizadores rápidos o lentos. La medicación concomitante, las sustancias químicas o los alimentos son sensibles, por tanto, de inducir o inhibir la actividad de estas enzimas.

La inducción enzimática incrementa la biotransformación y, por ende, disminuye la concentración del medicamento y puede haber falla terapéutica; por ejemplo, son inductores de CYP 3A: carbamacepina, fenitoína, cortisol, dexametasona, griseofulvina, rifampicina y fenobarbital.

Las enzimas inhibidoras reducen la biotransformación y permiten el aumento de las concentraciones del medicamento, con incremento potencial de su toxicidad; por ejemplo, son inhibidores de CYP 3A: cimetidina, eritromicina, etinilestradiol, eritromicina, ciprofloxacina, sulfametoxazol, itraconazol y ketoconazol, así como el jugo de toronja, que parece actuar por un efecto farmacocinético de una furocumarina o por flavonoides como la narigenina y quercetina.

Es importante reconocer los signos de riesgo de una interacción medicamentosa, como cualquier modificación en un régimen terapéutico, disfunción renal o hepática, uso de productos con margen terapéutico estrecho, como warfarina, anticonceptivos, anticonvulsivos, benzodiazepinas, terfenadina, asternizol, litio, digoxina y teofilina, y fármacos inductores o inhibidores de las enzimas citocromo P-450.

Los antimicóticos pueden dividirse de acuerdo a la clasificación que se presenta en el cuadro 35-1.

ANTIMICÓTICOS CLÁSICOS

Casi todos son de espectro reducido. Algunos se emplean de manera empírica, otros no son antimicóticos en el sentido estricto, sino antisépticos que actúan como fungistáticos de modo indirecto al modificar características locales.

Yodo

Se utiliza como tintura al 1% en solución alcohólica o acuosa. Es fungicida de amplio espectro, barato y eficaz; no se conoce el mecanismo de acción. Se indica principalmente en tiñas y pitiriasis versicolor. Se contraindica en piel inflamada, pues puede ser irritante.

Hipoclorito de sodio

Tiene actividad antimicótica en especies de *Malassezia*. Se utiliza en solución acuosa al 20%, dos veces al día. Puede ser irritante.

Urea

Es un queratolítico que rompe puentes de hidrógeno de las proteínas. Se utiliza en pomadas al 10 a 40% para aplicaciones una o dos veces al día. Se indica en tiñas hiperqueratósicas de manos y pies, y para avulsión ungueal en onicomicosis a concentraciones de 40%. Hay una preparación comercial para esta última indicación con bifonazol al 1%. Quizá sea irritante.

Ungüento de Whitfield

Se usa desde 1912; fue ideado por el autor a quien debe su nombre. Está compuesto por vase-

Cuadro 35-1. Clasificación de los antimicóticos

- Agentes físicos
  - Radiaciones
    - UV (2 000 a 1 800 Å)
    - X
  - Ultrasonido
  - Temperatura
  - Calor mayor de 40°C
- Agentes químicos
  - Antiguos
    - Sistémicos
      - Sulfonamidas
      - Sulfonas
      - Diamidinas aromáticas
      - Estilbamidina
      - Pentamidina
      - Propamidina
      - Yoduro de potasio
    - Tópicos
      - Metales pesados (Hg, Ag, Cu, Zn)
      - Halógenos (I, Cl, Br)
      - Alcoholes y fenoles
      - Hipoclorito de sodio al 20%
      - Disulfuro de selenio
      - Derivados del ácido benzoico
      - Urea
      - Ungüento de Whitfield
      - Ácidos grasos
      - Ácido undecilénico
      - Álcalis
      - Bicarbonato de sodio
      - Colorantes
      - Violeta de genciana
      - Fucsina (tintura de Castellani)
      - Verde brillante (tintura de Milian)
      - Alilaminas
      - Tolnaftato, tolciclato
      - Pirrolnitrina
      - Piritione de zinc
  - Modernos
    - 5-Fluorocitosina (sistémico)
    - Imidazoles (tópicos y sistémicos)
    - Alilaminas (tópicas y sistémicas)
- Antibióticos (producidos por microorganismos)
  - Por hongos
    - Griseofulvina
  - Por actinomicetos
    - Derivados poliénicos
      - Anfotericina B
      - Nistatina
      - Pimaricina (natamicina)
    - Saramicetina (no disponible)
  - Por mixobacteriales
    - Ambruticina

lina con ácido benzoico al 6% y ácido salicílico al 3%; una presentación en gel contiene 60% de propilenglicol, 6% de ácido salicílico y 20% de etanol. Quizás actúa por su efecto queratolítico. Es eficaz en micosis superficiales, especialmente en tiña de los pies. Se aplica una a dos veces al día, dos a cuatro semanas. Tiene débil poder sensibilizante y rara vez produce dermatitis por contacto. No se recomienda aplicar en grandes áreas por la posibilidad de absorción percutánea y riesgo de toxicidad para el sistema nervioso central (SNC) (salicilismo), la cual se manifiesta en horas o días por náusea, dolor abdominal, vómito, confusión, mareo, delirio, psicosis e incluso estupor, coma y muerte. Los salicilatos pueden ocasionar tinnitus, taquipnea y acidosis.

Ácido salicílico

La forma natural se obtiene del árbol *Salis alba* y hay una modalidad sintética (ácido hidroxibenzoico). Se emplea en solución o pomada al 1 a 3%; no es antifúngico sino que actúa como queratolítico, de esta manera favorece la descamación y, por tanto, la eliminación de los hongos que afectan la capa córnea, en particular los dermatófitos. Se puede combinar 10% de ácido salicílico y 20% de urea para la eliminación atraumática de uñas. Al igual que el anterior, si se aplica en grandes áreas plantea el riesgo de salicilismo.

Ácido undecilénico

Ácido graso no saturado que casi siempre se utiliza combinado con sales de zinc (undecilenato) y calcio. No se conoce el mecanismo de acción, pero se señala que éste, al igual que otros ácidos grasos naturales (ácido octanoico), tiene actividad fungistática. Es eficaz contra dermatofitosis, particularmente tiña de los pies. Se presenta en pomada y polvos. Se aplica dos veces al día, cuatro semanas. Tiene cierto efecto irritante y olor característico.

Sulfato de cobre a 1 por 1 000, permanganato de potasio a 1 por 10 000 y solución de Burow

Antisépticos con actividad antibacteriana; se usan en forma de fomentos ante infección agregada en tiña de pies o de la cabeza.

Violeta de genciana

Se usa en solución acuosa o alcohólica al 1% en candidosis (candidiasis). No es muy recomendable por su aspecto antiestético y la probabilidad de originar necrosis epidérmica.

Tintura de Castellani

Se elabora a base de fucsina; es útil en tiña de los pies con infección agregada.

Tintura de Milian

Se elabora con verde de metilo, 0.1 g; violeta de genciana, 0.1 g; alcohol, 30 ml, y agua destilada, cbp, 30 ml. Se utiliza en algunos intertrigos.

Cloroyodohidroxiquinoleína (Vioformo) o clioquinol

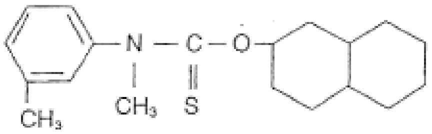
Es una quinolina halogenada con actividad antimicótica y antibacteriana. Se presenta en pomada al 3%. Se usa en micosis superficiales, como tiñas, candidosis (candidiasis), así como en dermatitis seborreica. Es muy útil ante infección agregada. En pacientes seleccionados, se puede utilizar con hidrocortisona. Se aplica dos a tres veces al día, dos a cuatro semanas. Es infrecuente que origine dermatitis por contacto.

Haloprogín

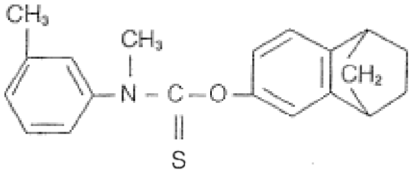
Fue sintetizado por Seki y colaboradores en 1963. Es un antifúngico sintético (yodopropiniltriclorofenol [$C_9H_4Cl_3IO$]). Actúa al inhibir la respiración celular y produce daño en la membrana de levaduras, pero no se conoce bien su mecanismo de acción. Se presenta en crema o solución al 1%; se aplica dos veces al día, por cuatro semanas. Es poco eficaz y se tolera mal; con frecuencia produce dermatitis por contacto. No se encuentra disponible.

Tolnaftato

Alilamina (*O*-2-naftil-*m*,*N*-dimetiltiocarbanilato [$C_{19}H_{17}NOS$]) sintetizada en 1962 por Noguchi y colaboradores (fig. 35-1). Es un compuesto incoloro e inodoro, soluble en polietilenglicol y



Tolnaftato



Tolciclato

Fig. 35-1. Estructura química de antimicóticos tópicos clásicos.

cloroformo, ligeramente en éter y alcohol e insoluble en agua. Es fungicida o fungistático según su concentración; quizá destruya ribosomas, pero no se conoce bien su mecanismo de acción. No se absorbe por la piel, no es tóxico ni sensibilizante. Actúa en micosis superficiales, como tiñas, pitiriasis versicolor y candidosis (candidiasis). Se presenta en solución, crema o polvo al 1%; se aplica dos veces al día por dos a tres semanas.

Tolciclato (*N*-dimetiltiocarbanilato)

Tiene composición, actividad e indicaciones similares al anterior (fig. 35-1). Se presenta en crema, solución o polvo al 1%; se aplica dos veces al día por dos a cuatro semanas.

Sulfonamidas

Antibacterianos con actividad contra actinomicetos que producen micetomas y actinomicosis; son eficaces ante paracoccidioidomicosis e histoplasmosis; se utiliza 1 g al principio y luego 500 mg/día durante meses.

Diaminodifenilsulfona (DDS) o dapsona

Se indica en actinomicetoma.

Diamidinas aromáticas

Compuestos variados, como estilbamidina, pentamidina y propamidina; éstos se utilizan en enfermedades por protozoarios, como leishmaniasis y tripanosomiasis. Tienen alguna actividad en histoplasmosis y blastomicosis. Generan efectos neurotóxicos graves.

Yoduro de potasio

Se usa como antimicótico desde principios del siglo XX; en 1903, De Beurmann y Gougerot lo utilizaron en esporotricosis. Se presenta en forma de cristales blancos, hidrosolubles, con peso molecular de 166; contiene 76% de yodo y 23% de potasio. La solución acuosa es neutra o ligeramente alcalina.

Se recomienda una fórmula con 300 ml de agua destilada y 20 g de yoduro de potasio (KI); cada cucharada de 15 ml tiene aproximadamente un gramo.

Se administran 3 a 6 g/día durante dos a tres meses; es recomendable prolongar el tratamiento uno o dos meses después de la curación. Se puede usar una solución saturada que contenga 1 g/ml (o 47 mg/gota); se inicia con 10 gotas por vía oral tres veces al día y se aumenta progresivamente hasta 40 gotas, según la tolerancia. En niños, se ha propuesto iniciar con la dosis de 150 mg/día y aumentar rápidamente en 11 días a un máximo de 160 mg/kg/día; sin embargo, el autor ha usado la mitad de la dosis de los adultos desde el principio con la solución antes mencionada. Para evitar la irritación gastrointestinal, es posible ingerir con agua, jugo de frutas o leche.

Es el tratamiento más adecuado para esporotricosis fija y linfangítica, pero no es muy activo en presentaciones diseminadas o sistémicas; también se utiliza en basidiobolomicosis y en granulomas subcutáneos producidos por *Pythium insidiosum*.

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción; en enfermedades inflamatorias afecta la quimiotaxis de los neutrófilos. No actúa *in vitro* contra *Sporothrix*, incluso a concentraciones de 10%; parece que la molécula de yodo tiene actividad antifúngica directa *in vivo*, pues por microscopia electrónica se ha observado degeneración celular ante KI a diferente concentración. Su principal efecto quizás es un estímulo

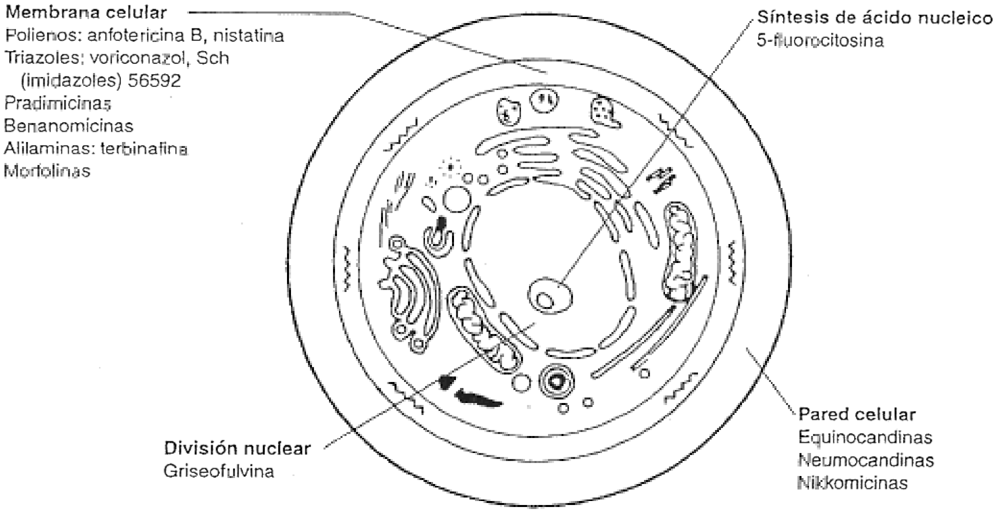


Fig. 35-2. Sitio de actividad de los antifúngicos, los clásicos y los nuevos.

de la fagocitosis a nivel del sistema de mieloperoxidasa; también se considera moderador de la respuesta inflamatoria, y no parece aumentar la actividad de monocitos o neutrófilos para eliminar *S. schenckii.*

Como efectos adversos se presentan irritación gástrica, dolor abdominal, náusea y vómito; es probable que aparezcan manifestaciones de yodismo, que semejan un resfriado común: rinorrea, conjuntivitis, lagrimeo, así como boca ardorosa, sabor metálico, salivación, cefalea, artralgias, exantema maculopapular y eosinofilia; también es posible que origine parotiditis y exantemas acneiformes papulopustulares o pustulares; más infrecuentes son las lesiones vegetantes de yododerma. Puede exacerbar la dermatitis herpetiforme y la reacción leprosa; rara vez ocasiona edema pulmonar, angioedema, mialgias, linfadenopatía y urticaria.

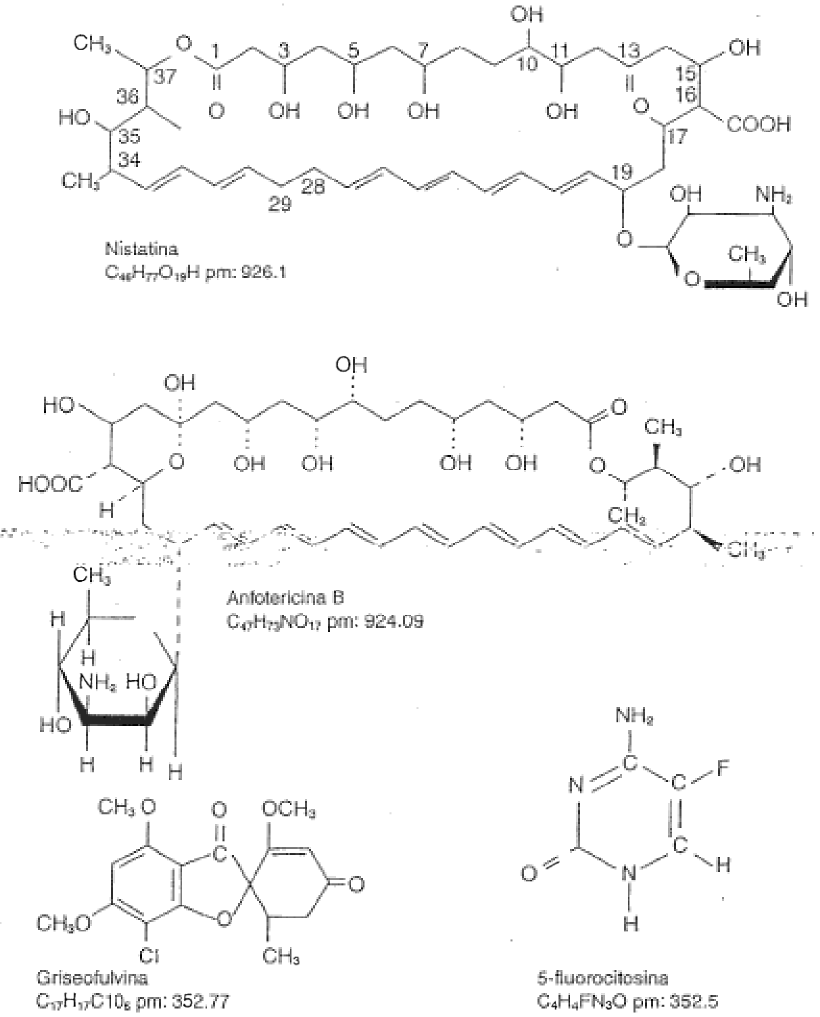
La toxicidad por potasio se manifiesta por confusión, arritmia, adormecimiento de manos o debilidad general; tienen mayor riesgo de toxicidad los pacientes con disfunción renal, en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o diuréticos ahorradores de potasio.

El KI puede ocasionar hipotiroidismo por suspensión de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto de Wolff-Chaikoff), y el exceso de yodo podría llevar a tirotoxicosis (efecto de Jod-Basedow) y casi nunca a una tiroiditis aguda manifestada por dolor y aumento de la glándula tiroides. No debe proporcionarse a embarazadas por el riesgo de ocasionar hipotiroidismo congénito y muerte fetal. El KI es clasificado en la categoría D, por lo que tampoco pueden utilizarlo las madres lactando. Antes de la prescripción del KI es conveniente investigar antecedentes de enfermedad tiroidea o autoinmunitaria, o si el enfermo toma otros medicamentos, como la amiodarona, que afectan la función tiroidea.

Ante efectos colaterales graves, se debe suspender el KI, con lo cual habitualmente remiten aun el hipotiroidismo en el transcurso de un mes y, en algunos casos, incluso es posible indicar glucocorticoides.

ANTIBIÓTICOS POLIÉNICOS

Macrólidos poliénicos que se obtienen a partir de *Streptomyces.* Están formados por un anillo lactona de 26 a 38 átomos de carbono, cerrado por enlaces dobles. Se conocen más de 60 compuestos; los más usados e importantes son nistatina y anfotericina B; la pimaricina (natamicina) es de uso limitado, se utiliza casi de manera exclusiva en queratitis micótica, y no están disponibles la tricomicina (hachimicina), la candicidina ni la hamicina. Actúan al unirse a los esteroles (ergosterol) de las membranas de los hongos, lo cual altera la permeabilidad de las mismas y origina poros y cráteres que permiten la salida de iones intracelulares y ocasionan muerte por lisis celular (fig. 35-2).



Nistatina
$C_{46}H_{77}O_{19}H$ pm: 926.1

Anfotericina B
$C_{47}H_{73}NO_{17}$ pm: 924.09

Griseofulvina
$C_{17}H_{17}C10_6$ pm: 352.77

5-fluorocitosina
$C_4H_4FN_3O$ pm: 352.5

Fig. 35-3. Estructuras químicas de antimicóticos sistémicos clásicos.

Nistatina

En 1950, Hazen y Brown la aislaron a partir de *S. noursei*; también se aísla de *S. albulus*. Su nombre se deriva del lugar de las investigaciones (New York State, nystatin). Es un tetraeno con 46 átomos de carbono ($C_{46}H_{77}O_{19}H$) con peso molecular de 926, cuatro enlaces dobles y una micosamina (fig. 35-3). Es poco soluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. La absorción por vía digestiva es nula o muy baja; no se absorbe por piel y mucosas. Actúa por contacto directo.

Es fungistático y fungicida; inhibe la respiración celular y altera el metabolismo del fósforo inorgánico. Es de espectro reducido y específico para infecciones por *Candida*. Quizás hay cepas resistentes. No es tóxico; se tolera bien por vía cutánea; a veces produce dermatitis por contacto. Por vía oral llega a causar náusea, vómito y diarrea.

Está indicada en todas las formas de candidosis (candidiasis). Se usa por vía oral para esterilizar el tubo digestivo y evitar extensión perianal, o diseminación sanguínea a partir de un foco intestinal en inmunodeficientes; se puede usar como profiláctico en prematuros y para evitar vaginitis.

Se presenta en solución (100 000 U en 5 ml), tabletas (500 000 U), ungüento, polvo y óvulos vaginales (100 000 U). Se aplica una a dos veces al día por una a dos semanas o hasta la curación.

Por vía oral, se recomiendan 500 000 a 1 millón de unidades tres veces al día.

Pimaricina (natamicina)

Es derivado poliénico poco soluble en agua, extraído de *Streptomyces nataliensis* y *S. gilvosporeus*. Actúa *in vitro* contra dermatófitos, *Candida*, *Aspergillus*, *Acremonium* y *Fusarium*, por lo que su principal indicación es en queratitis micótica. Se aplica en solución o crema al 5% cada dos horas durante 24 horas. No se absorbe, pero puede causar irritación. No está disponible en México.

Anfotericina B

En 1955, Gold, Vandeputte y colaboradores la aislaron a partir de *Streptomyces nodosus*. Es un heptaeno ($C_{47}H_{73}NO_{17}$) con peso molecular de 924; contiene siete enlaces no saturados y una micosamina unida al carbono 19 por un enlace glucosídico (fig. 35-3). Es un polvo amarillo, insoluble en agua, alcohol y otros solventes orgánicos; cuando se hidrata, forma una solución coloidal; es soluble en dimetilsulfóxido. Hay un éster metílico que tiene mayor hidrosolubilidad y eficacia terapéutica en animales, pero es neurotóxico en seres humanos.

Por vía oral (VO), se absorbe menos de 5% y no se absorbe por vía intramuscular (IM). La vía de uso es intravenosa (IV); después de entrar en la circulación, tiene vida media de 24 horas y 95% está unida a proteínas plasmáticas, pero no se acumula en el plasma; quizá se une al colesterol de las membranas celulares de diferentes tejidos; tiene gran capacidad de almacenamiento extravascular. En líquido cefalorraquídeo (LCR), se detecta 2.5% de la dosis IV y casi no cruza la barrera hematoencefálica. Se elimina con lentitud; 4 a 5% se excreta por el riñón en forma activa.

Se une con rapidez al ergosterol y ocasiona alteraciones estructurales reversibles ante concentraciones pequeñas, así como irreversibles a grandes concentraciones (fig. 35-2).

Tiene amplio espectro antimicótico, sobre todo en hongos de micosis sistémicas: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* y *Sporothrix schenckii*, así como en modalidades profundas de candidosis (candidiasis), y candidosis mucocutánea crónica. Se ha informado resistencia en especies de *Candida* en especial *C. glabrata*.

Las reacciones adversas son variadas; dependen de hipersensibilidad o de efecto tóxico directo, de ahí que debe valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio para decidir su utilización. La reacción local más importante es la tromboflebitis, que se evita al utilizar una llave de dos vías durante el suministro; en una se coloca el antimicótico y, en la otra, solución fisiológica que se aplica periódicamente a goteo lento y que actúa como lavado mecánico de la vena y disminuye la irritación.

El suministro rápido puede causar sudación, vértigo, dolores generalizados, crisis convulsivas, choque, fibrilaciones e incluso paro cardiaco. Después de proporcionarse por vía IV lenta, se puede presentar fiebre de 40°C, escalofrío, anorexia, cefalea, náusea, vómito (20%) o aumento o descenso de la presión arterial. Estos efectos se pueden prevenir si antes de la anfotericina B se proporciona un antihistamínico (difenhidramina, 10 mg), un glucocorticoide (hemisuccinato de hidrocortisona, 50 a 100 mg) y, si es necesario, un antipirético (aspirina).

Lo más grave e importante es la toxicidad renal (80%), que depende de la dosis; al principio es reversible y, en etapas tardías, es irreversible, sobre todo ante dosis mayores de 3 g o múltiples periodos de tratamiento. Se produce vasoconstricción y lesión en membranas lisosomales de células de los túbulos; se manifiesta por incremento de la urea y la creatinina; si las concentraciones de esta última se encuentran dos a tres veces por arriba de lo normal, se debe reducir la dosis.

Puede haber anemia normocrómica, trombocitopenia, hipopotasiemia e hipomagnesemia. Los síntomas cardiovasculares o neurológicos, o la toxicidad de médula ósea son menos frecuentes.

La aplicación intratecal da lugar a cefalea y vómito, meningitis química, aracnoiditis, radiculalgias, paresias, pérdida de la visión y alteraciones de los esfínteres. Son dudosas la hepatotoxicidad y las alteraciones respiratorias. No se conoce la importancia clínica de la inhibición de la fagocitosis leucocitaria y, por tanto, de la disminución de la actividad microbicida.

Es el tratamiento idóneo de casi todas las micosis sistémicas, y todavía se considera el estándar de oro, y está indicado en candidosis (candidiasis) sistémica, visceral, granulomatosa o mucocutánea crónica, así como en coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, aspergilosis, mucormicosis, esporotricosis diseminada y neumocistosis.

En candidosis (candidiasis) diseminada y criptococosis, el uso junto con 5-fluorocitosina tiene efecto sinérgico; esto permite reducir la dosis y, como consecuencia, la toxicidad, así como eliminar mutantes resistentes a 5-fluorocitosina. No está claro si hay sinergismo o antagonismo con los imidazoles.

La anfotericina B se presenta liofilizada en frascos de 50 mg, combinada con 41 mg de desoxicolato de sodio. Se diluye en 10 ml de solución glucosada para obtener una concentración de 0.5 mg/ml. Se disuelve con facilidad en solución glucosada al 5%, pero su actividad disminuye después de 24 horas de la preparación; se inactiva por el calor y la luz; queda retenida en filtros Seitz, y se precipita en solución salina. Por todo lo anterior, para su uso IV se diluye en 500 ml de solución glucosada, se coloca en un frasco cubierto para protegerlo de la luz y se inyecta por venoclisis con catéter profundo. Esta cantidad de solución se suministra a goteo lento, durante cinco a ocho horas. La dosis se ha fijado de manera empírica y por la práctica; se incrementa de modo progresivo (se inicia con 0.25 mg/kg hasta alcanzar 1 mg/kg); se utiliza diariamente o cada dos a tres días, por cuatro a seis semanas o hasta por cuatro meses.

Durante el suministro, cada 30 min se miden la temperatura, el pulso, y la presión arterial, y se observa el estado general. Durante el tiempo que dure el tratamiento se deben obtener controles periódicos de la función renal, biometría hemática y conteo de plaquetas. Por vía intratecal, se aplica 0.1 a 1 mg. En la jeringa, se diluye con 2 a 3 ml de LCR y se proporciona dos veces por semana sin sobrepasar 15 mg.

En algunos lugares se encuentra disponible como suspensión, crema, tabletas y óvulos vaginales. Para portadores de sonda a permanencia, hay una solución para vía intravesical; se prepara con 50 mg de anfotericina B y 1 000 ml de solución glucosada al 5%. Se irrigan 200 a 300 ml tres veces al día, cuatro a cinco días. Se llega a aplicar por vía intraarticular e intraventricular.

Se usa también en forma de liposomas (anfotericina B liposomal, AmBisome, Gilead), que son vesículas de fosfolípidos para su transporte; éstos llegan al sitio de la infección, permiten el acceso de células fagocíticas y tienen menor nefrotoxicidad. Con su suministro puede haber hipopotasiemia y diarrea. Las dosis utilizadas son más altas, 3 a 5 mg. También se cuenta con la anfotericina de complejos lipídicos (Abelcet), de la cual pueden proporcionarse hasta 5 mg/kg y la anfotericina de dispersión coloidal (Amphosil). Estas presentaciones conservan su misma eficacia, pero poseen menores efectos adversos y permiten dosis más altas, aunque el costo es mayor.

5-Fluorocitosina (5-fluocitosina)

En 1963, Grunberg, Titsworth y Bennett describieron la actividad antifúngica de esta sustancia. En 1967, Grunberg, Prince y Utz la usaron con resultados satisfactorios en seres humanos.

Se trata de una pirimidina fluorada sintética ($C_4H_4FN_3O$) con peso molecular de 129, antimetabolito de la citocina, con estructura química parecida al 5-fluorouracilo (fig. 35-3) y soluble en agua y alcohol.

Se absorbe bien por vía oral; en dosis de 2 g, se detecta en suero a los 30 min y el máximo se alcanza en dos a cuatro horas; su vida media es de tres a seis horas. Tiene buena difusión en los tejidos, incluso en LCR; no se une a proteínas séricas. Ochenta a noventa por ciento se elimina sin metabolizar por filtración glomerular. Si hay nefropatía, se debe reducir la dosis; cuando se encuentra insuficiencia renal, la vida media puede ser de 100 a 200 horas. Se puede eliminar mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La actividad de este medicamento depende de la interferencia con la síntesis de ácidos nucleicos (fig. 35-2). Penetra a las células por medio de la citocina permeasa e inhibe la síntesis de ácido ribonucleico (RNA) por la actividad de una desaminasa de citocina; se convierte en 5-fluorouracilo y éste se metaboliza a su vez hacia 5-fluoruridina y trifosfato de 5-fluoruridina. La sustitución del uracilo de los hongos por el 5-fluorouracilo altera la síntesis de proteínas y ocasiona la muerte de los microorganismos;

también interrumpe la síntesis de ácido desoxirribonucleico (DNA) por inhibición de la actividad de la sintetasa de timidilato.

Origina efectos indeseables escasos y de poca importancia, salvo en médula ósea; esto depende de que las células del huésped carecen de desaminasa de citocina o tienen actividad baja de la misma, por lo que no transforman la 5-fluorocitosina en 5-fluorouracilo.

Es fungicida y fungistática *in vitro*, pero *in vivo* sólo es fungistática. Actúa sobre *C. albicans* y otras especies de *Candida*, *C.* (*Torulopsis*) *glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Phialophora* y *Cladophialophora* (*Cladosporium*). Las cepas de *Candida* del serotipo A son sensibles en 95%, y las del B son resistentes en 95%: *Cryptococcus* es resistente en 5%. La resistencia se debe a deficiencia de alguna enzima o a exceso de compuestos intermediarios que compiten con el antimetabolito fluorado.

Tiene acción sinérgica con anfotericina B, particularmente en meningitis por *Cryptococcus*, lo cual permite disminuir la dosis de anfotericina, así como las cepas resistentes.

Se tolera bien en dosis altas. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son del tubo digestivo: náusea, vómito, enterocolitis y, rara vez, perforación intestinal. Lo más grave es la depresión de la médula ósea, que se manifiesta por leucopenia y trombocitopenia. Puede haber daño hepático. Los efectos adversos dependen de la dosis y, en general, son leves y reversibles, más frecuentes en sujetos con SIDA. Está contraindicada en el embarazo.

Se recomienda en candidosis (candidiasis) sistémica o visceral, criptococosis, aspergilosis y cromoblastomicosis. Es más útil cuando se combina con otros fármacos.

Se proporcionan 100 a 150 mg/kg/día en dosis divididas cuatro veces al día y al menos durante cuatro a seis semanas; en cromoblastomicosis, el tratamiento debe durar por lo menos un año. Se requiere control periódico de leucocitos y plaquetas.

Si hay insuficiencia renal, es necesario tener en cuenta la depuración de creatinina; cuando ésta es de 20 a 40 ml/min/1.73 m^2, se suministran 75 mg/kg/día; si es de 10 a 20 ml, la dosis es de 37 mg/kg/día, y si es menor de 10 ml, dependerá de las concentraciones séricas, que permanecerán entre 50 y 100 μg/ml.

En dializados, se utilizan 37.5 mg/kg después de cada sesión de diálisis.

Se presenta en tabletas de 250 y 500 mg. También se dispone de una modalidad inyectable por vía intravenosa.

GRISEOFULVINA

En 1939, Oxford, Raistrick y Simonart, en Inglaterra, la aislaron a partir de *Penicillium griseofulvum*, pero se abandonó su estudio por no haberse encontrado actividad antibacteriana. En 1958, Gentles, en la *University of Miami*, la usó por vía oral en tiñas experimentales en cobayos (cuyos); su eficacia condujo a su utilización en tiña de la cabeza y otras dermatofitosis.

Se trata de un derivado del benzofurano ($C_{17}H_{17}ClO_6$), de estructura química parecida a la de la colchicina (colquicina), producida por varias especies de *Penicillium* (fig. 35-3). Es un polvo blanco, termoestable, inodoro, insípido e insoluble en agua. Se absorbe por vía oral y se alcanzan concentraciones séricas altas en cuatro horas; la vida media es de 24 horas. Su absorción mejora con una dieta hiperlipídica o consumo conjunto de vitamina E (se duplican las concentraciones séricas). Tiene dos grupos metilo y se inactiva en el hígado; el principal metabolito es la 6-desmetilgriseofulvina. Se distribuye en todos los tejidos, se fija a la queratina por incorporación en las células que sintetizan esta última; se detecta en la base de la capa córnea en 48 a 72 horas, y en la superficie en 12 a 19 días, de ahí su dificultad para eliminar dermatófitos de las uñas; también parece eliminarse mediante el sudor, por lo cual la evaporación de agua en la piel facilita su acumulación. Se elimina de manera inactiva por riñones.

Es fungistática; no destruye los hongos, sino que los elimina porque altera el crecimiento de las hifas al producir enroscamiento de las mismas (factor rizante [*curling factor*]) (Brian y col.), de modo que impide la invasión de la queratina; el mecanismo de acción incluye interferencia con la división nuclear al evitar la replicación del DNA y al inhibir mitosis en metafase y los microtúbulos celulares (fig. 35-2).

Tiene espectro reducido; actúa sobre dermatófitos y tiene menos acción sobre *Sporothrix*; además de su efecto antifúngico, es antiinflamatorio, inhibe la migración de polimorfonucleares, disminuye la respuesta inmune celular, y deprime la transformación de linfocitos. Inhibe *in vitro* la proliferación de fibroblastos, la producción de glucosaminoglucanos y la síntesis de proteínas.

En 15% aparecen efectos adversos de poca importancia, y casi nunca son de gravedad. Los más frecuentes son cefalea, así como manifestaciones dermatológicas y gastrointestinales; puede haber fotosensibilidad de tipo fototóxico o fotoalérgico, que se manifiesta por eccema, cambios de la pigmentación y lesiones pelagroides; también puede haber eritrodermia, eritema polimorfo, reacciones liquenoides, exantemas morbiliformes, vesiculares o urticariformes y parecidas a lupus (*lupus like*); en el aparato digestivo aparecen irritación gástrica, náusea y, con menor frecuencia, vómito, diarrea, dolor abdominal y flatulencia.

Se ha informado depresión de médula ósea (con leucopenia, neutropenia y monocitosis); en SNC sobrevienen cefalea, vértigo, visión borrosa, somnolencia, fatiga, confusión, insomnio, irritabilidad, depresión y neuritis periférica. Puede haber incremento transitorio de transaminasas y hepatotoxicidad; está contraindicada en hepatopatías y porfiria cutánea *tarda* porque interfiere con el metabolismo de las porfirinas. No produce insuficiencia renal, pero se han descrito albuminuria y cilindruria. En niños, puede haber ginecomastia. En animales, deprime de modo selectivo la inmunidad y es teratógena.

Presenta interacción con varios fármacos. Es un inductor de citocromo P-450 y acelera la inactivación del fenobarbital, y disminuye su absorción, por lo que reduce su eficacia, así como de anticonceptivos y salicilatos. Acelera el metabolismo de anticoagulantes tipo warfarina y reduce su actividad; por ello, al suspenderse puede haber hemorragia por aumento del efecto anticoagulante. Potencia los efectos del alcohol. Los sedantes y los antihistamínicos disminuyen la actividad de la griseofulvina. Potencia el efecto de la tolbutamida. Cuando se proporciona con cloropromazina, se observa aumento del efecto de ambas sobre el metabolismo de las porfirinas. Puede haber reacción de fotosensibilidad cruzada con penicilina, por lo que no se debe recomendar en alérgicos a este medicamento, aunque algunos dudan de esta interacción.

Después de 40 años de experiencia, la griseofulvina se considera un fármaco seguro y eficaz, pero hoy en día no se dispone de él en muchos países. Está indicado en dermatofitosis sin importar el dermatófito; el menos sensible es *T. rubrum*; no ha sido bien demostrada la resistencia *in vivo*, pero ésta se ha confirmado *in vitro*. Es el medicamento de elección en tiña de la cabeza y en dermatofitosis diseminadas o de ingle y pies; tiene poca actividad en tiña de las uñas, en especial de los pies.

La dosis en niños es de 10 a 20 mg/kg/día; en adultos, de 500 mg a 1 g/día. Para mejorar la absorción, se recomienda proporcionarla junto con alimentos con alto contenido de grasas o en partículas micronizadas y ultramicronizadas. La duración del tratamiento depende de la localización: en cabeza, dos a tres meses; en piel lampiña, cuatro a seis semanas; en uñas, 6 a 18 meses (en esta última localización se requiere por lo menos 1 g/día). No se recomiendan dosis altas y únicas por su toxicidad. En tiña de la cabeza y de las uñas, conviene utilizar compuestos locales como coadyuvantes.

IMIDAZOLES (AZOLES)

Se descubrieron en 1949, pero los estudios clínicos se iniciaron a finales del decenio de 1960. En 1967, Vanbreuseghen, van Cutsem y Thienpont utilizaron por vez primera el nitrato de imidazol experimentalmente.

Son antimicóticos de amplio espectro; actúan contra mohos y levaduras; tienen actividad antibacteriana y contra protozoarios, así como acción inmunoestimulante.

Todos presentan un anillo imidazol libre unido a otros anillos aromáticos por medio de una unión N-C en posición 1. Al principio se usaron el miconazol, el clotrimazol y el econazol; después han aparecido muchos, casi todos por vía tópica; en general, sólo corresponden a ligeras variantes de la fórmula original. El mecanismo de acción y las aplicaciones son similares y no plantean ventajas terapéuticas sustanciales, tal vez sólo mejor aceptabilidad estética (cuadro 35-2). De los azoles orales, el primero por vía oral (VO) fue el ketoconazol, luego aparecieron los derivados triazólicos como itraconazol y fluconazol (cuadro 35-3).

La mayoría se presenta en crema o solución al 1 o 2%, y algunos también en polvo, gel, champú y espuma. Su mecanismo de acción es

Cuadro 35-2. Azoles tópicos

Disponibles	*Recientes*
Miconazol	Fenticonazol
Econazol	Flutrimazol
Tioconazol	Sertaconazol
Oxiconazol	Eberconazol
Ketoconazol	Clioconazol
Omoconazol	Butoconazol
Clotrimazol	Alteconazol
Isoconazol	
Bifonazol	
Sulconazol	
Itraconazol	
Terconazol	

daño a la membrana celular al inhibir la síntesis de ergosterol (fig. 35-2); son selectivos para hongos, ya que éstos requieren síntesis endógena de esteroles; también inhiben enzimas mitocondriales como citocromooxidasa, peroxidasa y catalasa, lo que da lugar a acumulación de peróxidos y lisis celular. Se ha registrado resistencia, particularmente en *Candida.*

Miconazol

Fue sintetizado en 1965 por la casa Janssen. Es un derivado sintético, 1-fenetil-imidazol [2-4-dicloro β-nitrato de imidazol] ($C_{18}H_{14}NO$), con peso molecular de 416 (fig. 35-4). Es un polvo cristalino, inodoro, poco soluble en agua y soluble en solventes orgánicos.

Se absorbe mal por vía oral. Por vía IV tiene distribución amplia. Se une a las proteínas en 95%, pero no se difunde hacia LCR. Tiene vida media de 20 horas. Por vía tópica penetra fácilmente a la capa córnea, pero se absorbe poco; ahí permanece cuatro horas.

Tiene amplio espectro y pocos efectos adversos. Por vía IV es muy tóxico, puede producir tromboflebitis, fiebre, exantemas cutáneos, síntomas gastrointestinales (anorexia, náusea, vómito y diarrea), hiperlipidemia, alteraciones cardiovasculares (taquicardia y arritmias), así como trastornos hepáticos y hematológicos. Aumenta la potencia de los anticoagulantes cumarínicos y de las sulfonamidas hipoglucemiantes.

Cuadro 35-3. Derivados azólicos por vía sistémica

Azoles sistémicos

- Ketoconazol
- Fluconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Posaconazol
- Ravuconazol
- Albaconazol

Se presenta en crema, solución, polvo o gel al 2%. Está indicado en dermatofitosis, pitiriasis versicolor y candidosis. Por vía tópica se aplica dos veces al día durante cuatro semanas.

Por vía IV, su uso es limitado dada su toxicidad; constituye una alternativa si no se puede utilizar anfotericina B o ketoconazol. Es posible usar en candidosis (candidiasis) mucocutánea crónica, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis e infecciones por *Petriellidium boydii.* Se suministran 10 mg/kg/día, es decir, 600 a 1 200 mg cada ocho horas disueltos en 200 ml de solución glucosada. La mejoría es de 30 a 72%. En meningitis fúngica, se usa por vía intracisternal. Para mejorar la formulación IV, se investiga el uso de ciclodextrinas como vehículo.

Clotrimazol

Tritil, derivado del imidazol, difenil-1-imidazolmetano ($C_{22}H_{17}ClN$), tiene peso molecular de 352. Es fungistático de amplio espectro; también muestra actividad contra bacterias, amibas, *Trichomonas vaginalis* y *Toxoplasma.*

No se utiliza por vía sistémica debido a toxicidad gastrointestinal y neurológica, así como inhibición por enzimas microsomales hepáticas. Por vía cutánea, tiene escasa absorción y pocos efectos colaterales.

Está indicado en dermatofitosis sobre todo de los pies; se presenta en crema y loción al 1%; se aplica dos veces al día, durante cuatro a seis semanas.

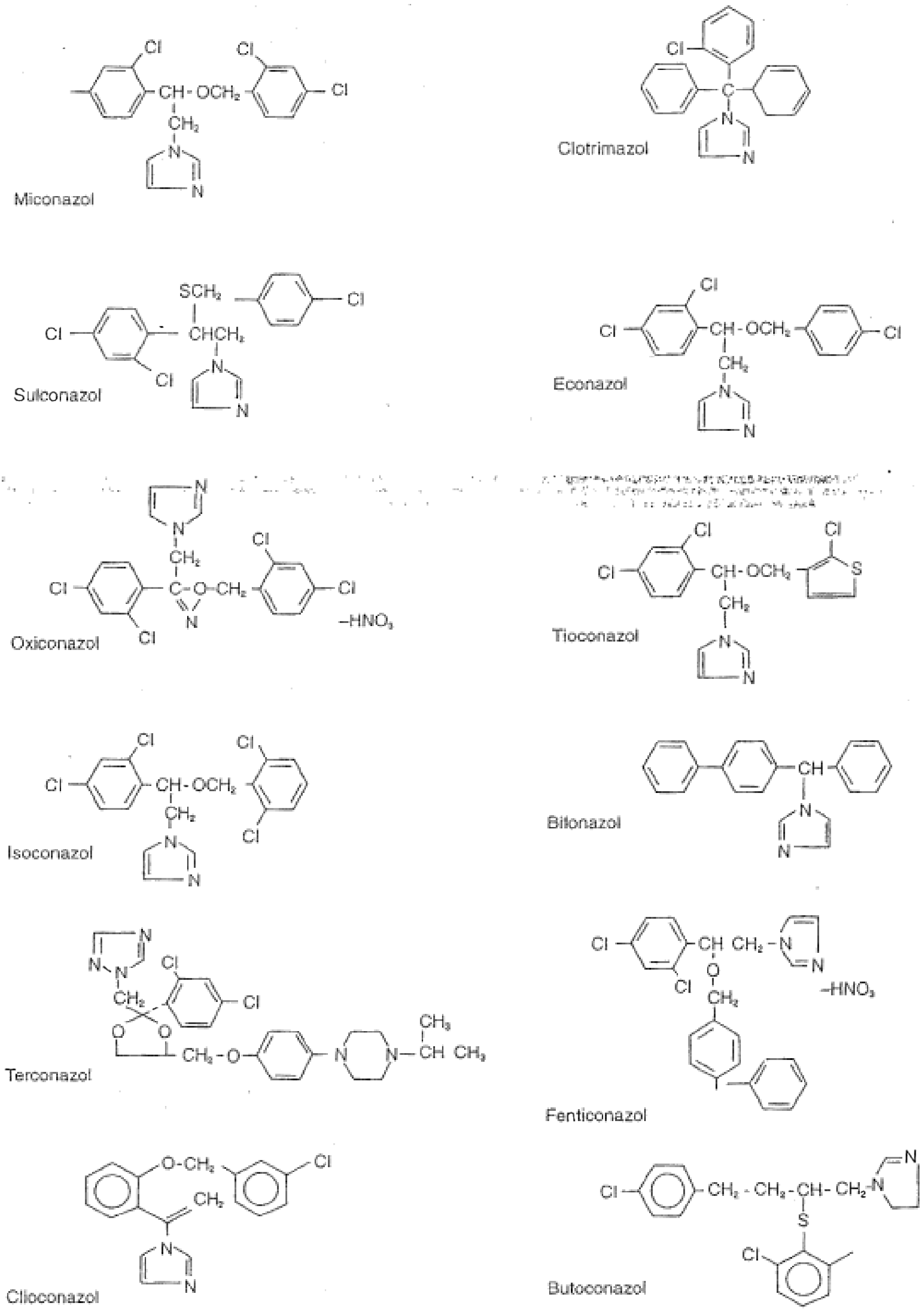

Miconazol
Clotrimazol
Sulconazol
Econazol
Oxiconazol
–HNO₃
Tioconazol
Isoconazol
Bifonazol
Terconazol
Fenticonazol
–HNO₃
Clioconazol
Butoconazol

Fig. 35-4. Estructuras químicas de imidazoles tópicos.

Bifonazol

Derivado imidazólico halogenado (4-difenil)-fenilmetil-1 H-imidazol ($C_{22}H_{18}N_2$), con peso molecular de 310.4 (fig. 35-4). Es un polvo cristalino, blanco y lipófilo que se disuelve fácilmente en solventes para lípidos y alcohol; es casi insoluble en agua. Actúa a nivel de citocromo P-450 e interfiere con la síntesis de terpenoides. Se presenta en crema al 1% para aplicación una vez al día durante dos a tres semanas. Está indicado en micosis superficiales por dermatófitos, *Candida, Malassezia* (*Pityrosporum*), así como *Aspergillus* y otros mohos. En onicomicosis, es útil en combinación con urea al 40%.

Tioconazol

Derivado imidazólico de amplio espectro y con actividad antibacteriana. Actúa mediante desmetilación del esterol C-14 y disminución del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular (fig. 35-4). Se presenta en crema al 2% para uso tópico o vaginal. Se aplica una vez al día durante cuatro semanas. Hay una formulación en solución ungueal con tioconazol al 28% combinado con ácido undecilénico al 22%. Su eficacia es menor de 40% y aumenta si se combina con un antimicótico por vía oral.

Sertaconazol

El nitrato de sertaconazol es un derivado azólico que contiene un grupo benzotiofeno 3,7-bisustituido ($C_{20}H_{16}O_4N_3CL_6S$), es lipofílico con peso molecular de 500.78. Tiene amplio espectro, es fungistático y fungicida frente a dermatófitos, *Malassezia* sp., *Candida* y mohos, además con acción antibacteriana y antiinflamatoria. Ha demostrado persistencia y buena penetración en tiñas, pitiriasis versicolor e infecciones por *Candida*. Se presenta en crema y solución al 2%. Para onicomicosis en Alemania está disponible en un parche para uñas.

Ketoconazol

Fue sintetizado en 1977 y se considera como el primer azol de amplio espectro por vía oral. Su estructura química es Cis-1-acetil-4-metofenil-piperazina (fig. 35-5). Es soluble en agua a pH de 3. Se absorbe bien por vía oral, pero se requiere algún grado de acidez gástrica; la absorción sólo disminuye cuando hay aclorhidria. Se alcanzan concentraciones plasmáticas altas en una a dos horas y disminuyen después de 12 horas. No hay acumulación, incluso ante deterioro moderado de la función hepática. La biodisponibilidad es de 81 a 89%. Circula ligado a proteínas en 90 a 95%. Se distribuye en líquidos y tejidos; se encuentran concentraciones detectables en orina, saliva, sebo, secreciones vaginales, sudor ecrino, cerumen, LCR y líquido sinovial; se alcanzan valores bajos en testículos y cerebro. Se metaboliza en gran parte en el hígado. Se excreta a través de las vías biliares y por el intestino; por orina se elimina en forma activa en 2 a 4%, por lo que no parece necesario ajustar la dosis ante insuficiencia renal.

Su principal sitio de actividad es la membrana celular (fig. 35-2); inhibe la biosíntesis de ergosterol e interfiere con otros lípidos de membrana. Se ha postulado el bloqueo de la 14-alfa-desmetilasa de lanosterol, que es dependiente del citocromo P-450 y precursor del ergosterol; ello da lugar a una membrana con bajo contenido de este último, lo cual conduce a mayor permeabilidad y deterioro progresivo.

Es fungistático en concentraciones bajas o fungicida en altas, lo que se relaciona con inhibición de la síntesis de ergosterol o daño directo a la membrana. En *Malassezia*, se han observado cambios en la estructura y el crecimiento; en *Candida*, inhibición en el desarrollo de seudofilamentos y, en *Coccidioides*, falta de maduración de las esférulas. Hay datos de actividad como inmunopotenciador, pues parece haber sinergia con las células de defensa del huésped; aumenta especialmente la habilidad de los leucocitos para destruir células en gemación.

Tiene amplio espectro antimicótico, alguna actividad antibacteriana y antiparasitaria contra *Leishmania tropica, Plasmodium falciparum* y *Trypanosoma*, pero no hay datos de sinergia con otros antibacterianos. Puede haber antagonismo antimicótico con rifampicina, eritromicina y tetraciclina. También ejerce potente efecto inhibidor sobre la 5-lipooxigenasa, que origina producción baja de leucotrienos.

Se tolera bien; las reacciones adversas son de 7%; en 70%, son gastrointestinales o derma-

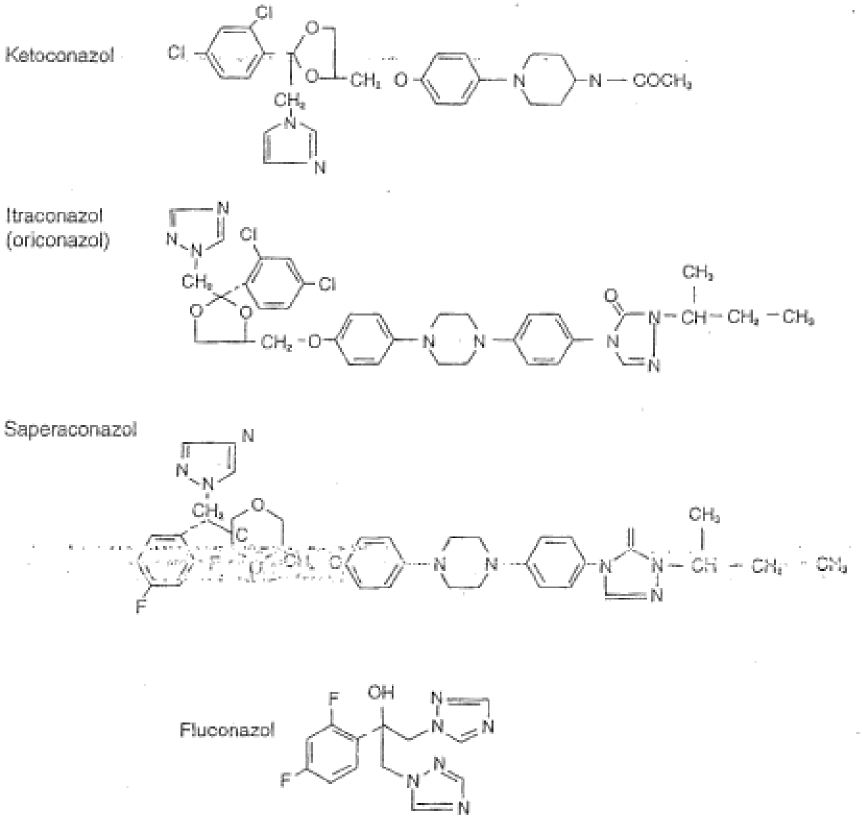


Fig. 35-5. Estructuras químicas de imidazoles sistémicos.

tológicas: náusea y vómito (3%), dolor abdominal (1.3%), diarrea, prurito (1.7%), exantemas cutáneos, fotosensibilidad, mareos, somnolencia, incremento asintomático de enzimas hepáticas (aminotransferasas) o hepatotoxicidad en 1 de 10 000 a 15 000 enfermos; esta reacción se ha considerado idiosincrásica y aumenta sobre todo cuando el tratamiento dura más de siete semanas; puede haber efectos endocrinos, en particular antiandrógenos, por inhibición de la síntesis de testosterona: ginecomastia, reducción de la libido, oligospermia e impotencia; tal vez aparezcan palpitaciones, anemia y, con dosis mayores de 400 mg, se reduce la producción de colesterol o puede interferir con la de hormonas adrenocorticotrópicas.

Interactúa con varios fármacos al inhibir el citocromo P-450 3A. La absorción depende de la acidez gástrica, por lo que puede ser un problema si el paciente tiene aclorhidria; disminuyen su absorción los antiácidos, los anticolinérgicos, los antiparkinsonianos, las prostaglandinas, los antagonistas de los receptores H_2, como cimetidina y ranitidina, así como sucralfato y didanosina. Reduce la absorción de antipirina; aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A; incrementa el tiempo de coagulación, pero no se ha definido con claridad su relación con warfarina; disminuye las cifras de rifampicina, isoniazida y clordiazepóxido; aumenta los efectos adversos de la metilprednisolona y, con etanol (CYP2E1), origina efecto tipo disulfiram (Antabuse); la reacción anafiláctica es muy infrecuente y se ha informado reacción cruzada con otros imidazoles. Muestra antagonismo con la anfotericina B. Tiene efectos cardiotóxicos, como la prolongación del espacio Q-T o la taquicardia ventricular polimorfa (*torsade de pointes*), si se utiliza con astemizol, cisaprida y terfenadina. Hay inducción y consecuente falla terapéutica si se suministra con anticonvulsivos, como carbamacepina, fenobarbital y fenitoína o con rifampicina.

Es importante señalar que hay varias interacciones potenciales cuando se usa ketoconazol,

Cuadro 35-4. Interacciones potenciales con los derivados azólicos ketoconazol e itraconazol

Contraindicaciones por efectos adversos graves	*Evitar uso simultáneo por ineficacia antimicótica*	*Uso concomitante con precaución*
Alprazolam	Antiácidos y depresores de acidez gástrica	Anfotericina B
Astemizol	Bicarbonato de sodio	Anticoagulantes orales
Cisaprida	Cimetidina	Bloqueadores de canales de calcio
Lovastatina	Didanosina	Carbamacepina
Midazolam	Fenobarbital	Clordiazepóxido
Simvastatina	Fenitoína	Ciclosporina A
Terfenadina	Isoniazida	Digoxina
Triazolam	Lansoprazol	Etanol
	Omeprazol	Fluoxetina
	Ranitidina	Glucocorticoides
	Rifabutina	Hepatotoxinas
	Rifampicina	Hipoglucemiantes orales (sulfonilureas)
	Sucralfato	Loratadina
		Quinidina
		Tacrolimo
		Vincristina

(Modificado de Katz HI. Systemic antifungal agents used to treat onychomycosis. J Am Acad Dermatol, 1998;38:S48-S52.)

fluconazol o itraconazol, o cuando se tienen que utilizar otros medicamentos de manera concomitante con estos antifúngicos (cuadro 35-4); cabe destacar la elevación de los niveles plasmáticos de sildenafil (Viagra) cuando se combina con éstos.

Está indicado en micosis superficiales, subcutáneas o sistémicas. Se presenta en tabletas de 200 mg y se suministran 200 a 400 mg VO en una sola toma; excepcionalmente se usan 800 mg o más; en niños, la dosis es de 3 a 5 mg/kg/día. La absorción es mejor en ayuno o con jugos de cítricos. Debe valorarse el riesgo-beneficio del tratamiento que exceda seis semanas.

Se proporcionan 200 mg/día durante cuatro a ocho semanas en dermatofitosis de cualquier localización, excepto en tiña de la cabeza y en onicomicosis; en la primera, sólo se recomienda si hay intolerancia a griseofulvina y en inmunodeficientes, pues en general la actividad de este fármaco es muy lenta en esta localización; en uñas, se debe utilizar durante más de cuatro meses; en las de manos, un promedio de seis meses y, en las de los pies, mínimo un año.

Es muy eficaz en cualquier modalidad clínica de candidosis (candidiasis); la duración de la terapéutica varía de dos a seis semanas según la localización; en vaginitis, se recomiendan 200 a 400 mg/día por cinco días. En pitiriasis versicolor, se proporcionan 200 mg/día por 10 a 30 días, según la gravedad y la extensión; después de la curación, se recomiendan dosis de sostén periódicas de 200 mg a la semana o al mes. Se usa a largo plazo en candidosis mucocutánea crónica y modalidades profundas o sistémicas.

En coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, criptococosis, aspergilosis, zigomicosis y otras micosis por agentes oportunistas, suele darse durante periodos de 6 a 12 meses. También se ha usado en micetoma por *Madurella* y en entomoftoromicosis. Los resultados son poco satisfactorios en esporotricosis fija o linfangítica, cromoblastomicosis y lobomicosis. Se ha encontrado resistencia, particularmente en *Candida* (cap. 20).

Se usa como profiláctico en inmunodeficientes, como receptores de trasplante de médula ósea, individuos con quimioterapia por cáncer, o en quienes padecen anemia aplástica, agranulocitosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Hay una presentación en crema al 2% para aplicación en modalidades localizadas de dermatofitosis, candidosis (candidiasis) y pitiriasis versicolor. Se usa una vez al día. En forma de champú, hay presentaciones al 1 y 2%; se utiliza en dermatitis seborreica, así como en algunos casos de pitiriasis versicolor y candidosis; la presentación al 2% es la más eficaz.

Triazoles

Son derivados azólicos de segunda generación. Para vía sistémica, se han sintetizado itraconazol, fluconazol y voriconazol y, para vía tópica, el terconazol.

Itraconazol (oriconazol)

Compuesto triazólico de segunda generación sintetizado en 1980; es un derivado del dioxolano, con un átomo adicional de N y peso molecular alto; no se disuelve en agua, pero sí en propilenglicol; sólo se ioniza a pH bajo (fig. 35-5).

Es fungicida por actividad selectiva sobre el citocromo P-450 y actúa a nivel del peróxido de hidrógeno (fig. 35-2). Se absorbe por vía oral; al parecer la absorción se incrementa con el consumo simultáneo de soda de cola (Coca-Cola). En 99%, se une a proteínas plasmáticas; es altamente lipófilo y muestra gran afinidad por las proteínas hísticas. Tiene vida media de 15 horas. Se metaboliza preferentemente en hígado; se elimina casi sin cambios por orina y heces. Una proporción alta se excreta por el sebo; presenta fuerte adherencia a la queratina, su excreción por sudor y su incorporación a la capa basal son moderadas. En uñas, se difunde por la lámina ungueal y a través del lecho ungueal; en la capa córnea, se ha detectado hasta cuatro semanas después de interrumpir el tratamiento.

Tiene amplio espectro antimicótico e *in vitro* es más activo que el ketoconazol; es muy activo contra *Aspergillus.*

No inhibe la esteroidogénesis, ni se ha registrado toxicidad hepática, por lo que puede usarse durante largos periodos, especialmente en ancianos. Los efectos adversos se presentan en alrededor de 3 a 8% y comprenden: náusea, cefalea, pirosis, disuria, exantemas cutáneos, alopecia y algún incremento del nitrógeno ureico; en 1 a 2%, hay incremento transitorio de aminotransferasas. Por el riesgo remoto de teratogénesis, no debe usarse en embarazadas.

Interactúa con varios fármacos al inhibir citocromo P-450 3A. Con antihistamínicos, como terfenadina y astemizol, puede ser cardiotóxico, lo mismo con cisaprida; con ansiolíticos, como midazolam, triazolam y alprazolam, hay prolongación de la sedación; con simvastatina y lovastatina, se aumenta el riesgo de rabdomiólisis. Se reduce la eficacia de itraconazol con el uso concomitante de bloqueadores H_2, fenitoína (también se incrementan los valores de ésta) y rifampicina. Debe utilizarse con precaución con anticoagulantes orales (warfarina), con digoxina, pues incrementa su toxicidad; quizás aumenten las concentraciones de loratadina, pero no hay evidencia de arritmias cardiacas; con sulfonilurea tal vez ocurra ototoxicidad; con ciclosporina, se incrementa tanto el riesgo de toxicidad renal como las concentraciones de tacrolimo.

Está disponible en cápsulas de 100 mg; se suministra una al día en adultos; en niños, se utilizan 1 a 3 mg/kg/día en dosis única, de preferencia después de la comida. Se presenta en cápsulas de gelatina con una estructura especial constituida por una parte central de hidroxipropilmetilcelulosa y una cubierta de propilenglicol. Debido a su eliminación lenta, se recomiendan tratamientos cortos; en piel lampiña, la actividad antimicótica puede persistir hasta dos semanas después de suspender la terapéutica.

Hay una presentación con disponibilidad limitada, en solución oral en ciclodextrinas de 100 mg/10 ml; se ha documentado la generación de tumores en animales de experimentación. Tiene mejor absorción oral y vida media más larga; en mucosas, se detecta hasta ocho horas después de su uso y quizá tenga sabor desagradable; en candidosis bucofaríngea, se utiliza dos veces al día. Se puede dar a niños. Está en investigación una presentación intravenosa.

En tiña del cuerpo se aconsejan 100 mg/día, dos a cuatro semanas; en tiña de la ingle y de los pies, uno a dos meses; en tiña de la mano, el tratamiento también es a largo plazo y se aconseja combinarlo con un antimicótico local. En tiña de la cabeza, se suministran 100 mg/día o 5 mg/kg/día; se pueden usar pulsos una semana de cada mes, y tres meses suelen ser suficientes. Es muy eficaz en onicomicosis; se utilizan 200 mg/día con buenos resultados durante tres meses o en terapéutica en pulsos de 400 mg/día por una semana de cada mes hasta la curación, tres o cuatro meses por lo menos. Está indicado en candidosis (candidiasis); el tiempo de tratamiento varía con la localización. En vaginitis aguda por *Candida*, se aconsejan 200 mg/día, tres días; en vaginitis crónica, 200 mg/día, tres días y después 200 mg cada primer día del ciclo menstrual durante seis meses. En pitiriasis versicolor, se recomiendan 100 mg/día por 10 a 30 días.

Está indicado prácticamente en todas las micosis sistémicas: paracoccidioidomicosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, aspergilosis, criptococosis meníngea, peniciliosis y en otras micosis oportunistas. Se recomienda a largo plazo en criptococosis meníngea, aunque no se demuestra en líquido cefalorraquídeo. Los resultados son regulares en esporotricosis y candidosis mucocutánea crónica. Se obtiene buena respuesta en cromoblastomicosis y otras micosis por dematiáceos, como el micetoma por *Madurella*. Hay una presentación en crema al 1% que se aplica una sola vez al día y es útil en dermatofitosis; en tiña del cuerpo, se recomienda durante 30 días; en manos y pies, dos a tres meses; no en todos los sitios está disponible.

Por vía oral, también se indica como profiláctico en infecciones por *Candida* y *Aspergillus*.

Fluconazol

Derivado triazólico hidrosoluble, de bajo peso molecular; un alcohol terciario bistriazol con estabilidad metabólica. Inhibe la síntesis de esteroles en la membrana de los hongos y sólo en dosis mayores a las terapéuticas tiene efecto sobre enzimas de mamíferos (fig. 35-2).

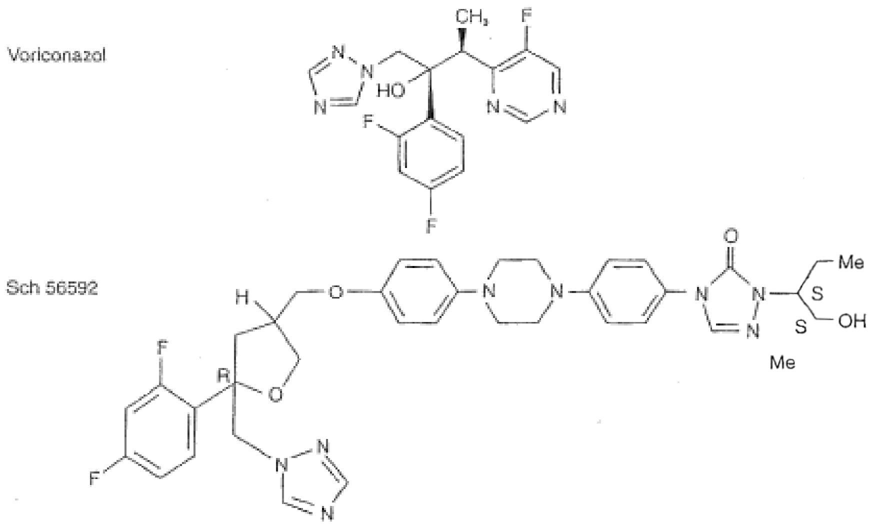
Se absorbe por vía oral aun en presencia de alimentos, antagonistas H_2 y antiácidos. La biodisponibilidad excede 90%; se une a proteínas en pequeña cantidad (11%). Tiene vida media de alrededor de 30 horas, que se prolonga ante disfunción renal. Penetra en LCR y estructuras oculares, como córnea, humor acuoso y vítreo en conejos. Las concentraciones en LCR, saliva, esputo y vagina se aproximan a las del plasma. Se metaboliza poco en hígado. Se excreta en cuatro a cinco horas, sobre todo por riñones (80%); también se elimina por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Es fungicida; actúa contra mohos y levaduras. Se tolera bien, no cambia la farmacocinética de la antipirina ni de los anticonceptivos, pero por el riesgo de interacción se recomienda precaución con fenitoína, anticoagulantes (acenocumarol), sulfonilureas, ciclosporina, rifampicina e hidroclorotiazida. Se considera menos tóxico que el ketoconazol; los efectos adversos son de 16%: náusea, cefalea, exantema, vómito, diarrea y dolor abdominal; se han informado hepatotoxicidad y eritrodermia. No es mutágeno ni afecta las concentraciones plasmáticas de testosterona. En 7 a 8% de los enfermos origina anormalidades de las pruebas de funcionamiento hepático.

Está indicado en micosis superficiales y sistémicas, especialmente en endocarditis por *Candida*, candiduria, candidosis (candidiasis) bucofaríngea, meningitis criptococócica, aspergilosis, coccidioidomicosis y micosis por *C.* (*Torulopsis*) *glabrata.* En modelos de animales, es el azol más potente contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* e *Histoplasma.*

Se presenta en cápsulas por vía oral de 50, 100 y 150 mg, así como en preparaciones tópica e intravenosa o en supositorios y también en una suspensión de disponibilidad limitada; esta última contiene 2 mg/ml (100 ml = 200 mg). Se suministra una vez al día y, en ocasiones, una vez por semana. Se recomiendan 0.75 a 1 mg/kg/día; en la práctica se usan 50 a 200 mg/día. En niños de más de tres años de edad, se utilizan 3 a 6 mg/kg/día; en tiña de la cabeza tricofítica, 6 mg/kg/día durante 20 días dan tasas de curación de 90%. En niños menores de esta edad con candidosis neonatal o micosis en SIDA, se utilizan dosis mayores por vía intravenosa.

En meningitis micótica se aconsejan 100 a 400 mg/día por seis semanas; se recomienda iniciar con 400 mg. Se han informado recurrencias de meningitis coccidioidal y por *Cryptococcus.* Cuando hay fungemia, se utilizan 100 mg IV cada 48 horas, 13 dosis. Ante micosis urinarias, 50 a 100 mg/día por 7 a 21 días. En candidosis (candidiasis) vaginal, se ha comunicado 80% de resultados satisfactorios con una dosis única de 150 a 300 mg, o repitiendo la dosis cada semana por un mes en casos resistentes. En candidosis bucal y esofágica en SIDA, han dado buenos resultados 50 a 200 mg/día, una a tres semanas; se eliminan las levaduras en 50 a 90%; también es muy útil para esta localización la presentación en supositorios. En candidosis (candidiasis) profundas, se utilizan 200 a 400 mg/día durante un mes como mínimo. Se ha usado en candidemia, candidosis bucofaríngea y meningitis por *Cryp-*



Voriconazol

Sch 56592

Fig. 35-6. Estructuras químicas de voriconazol y Sch 56592.

tococcus en pacientes con VIH a dosis mayores de 800 mg/día.

También se han observado resultados satisfactorios en aspergilosis, esporotricosis, dermatofitosis, pitiriasis versicolor y como profiláctico en candidosis.

Se recomienda la dosis completa si la depuración de creatinina excede 0.8 ml/s (50 ml/min); 50% de la dosis si es de 0.35 a 0.8 ml/s, y 25% si es de 0.18 a 0.35 ml/s (11 a 20 ml/min). Después de cada sesión de hemodiálisis debe suministrarse la dosis completa recomendada.

No se han detectado muchos efectos adversos e interacciones, sobre todo en las dosis semanales, pero potencialmente se pueden presentar los mismos de los derivados azólicos (cuadro 35-4).

Voriconazol (Pfizer)

Es el primero de la segunda generación de triazoles, con modificación de la estructura del fluconazol, y como los otros inhibe citocromo P-450 (fig. 35-6). Es un antimicótico potente de amplio espectro, diseñado para mohos como *Aspergillus* y levaduras diferentes a *C. albicans* con resistencia a triazoles.

Es activo a concentraciones menores que fluconazol en *Candida* sp., *C. neoformans*, *Scedosporium* sp. y *T. beigelii*. Es activo a la misma o a más bajas concentraciones que itraconazol y anfotericina B en *Aspergillus* y *Fusarium*, otros hialohifomicetos, dematiáceos y algunos dimorfos. Es activo en candidosis y aspergilosis experimental. Tiene una biodisponibilidad de 90%, se une a proteínas en 65%. Es una buena opción en pacientes con candidemia sin neutropenia; se ha usado empíricamente en neutropénicos. En VIH con candidosis esofágicas con 200 mg una o dos veces al día por siete días, tiene efectividad en 80 a 100%. En aspergilosis invasivas se administran 6 mg/kg IV dos días, luego 3 mg/kg por dos a 14 semanas y hasta por seis meses. Como efectos colaterales se han informado trastornos visuales, anormalidades de pruebas de funcionamiento hepático y erupciones cutáneas. Se han documentado en los ensayos clínicos y en casos anecdóticos micosis de brecha del tipo de zigomicosis, aspergilosis e infecciones por *Scopulariopsis*.

Está disponible por vía oral y parenteral. La absorción oral es excelente y la tolerancia es buena.

Posaconazol (Schering)

Es un derivado triazólico, análogo de itraconazol. Tiene baja solubilidad en agua, es más soluble en lípidos que fluconazol. Se metaboliza en hígado y excreta por degradación hepática. Se presenta para consumo oral. Se encuentra en perfeccionamiento un profármaco para utilización intravenosa. Su espectro incluye levaduras, *Aspergillus* y hongos dimórficos. Se ha usado en eumicetoma o cromoblastomicosis resistentes a los tratamientos habituales a la dosis de 800 mg/día en dosis divididas hasta por tres años; en algunos casos se ha conseguido curación y, en otros, mejoría.

Ravuconazol (Bristol Myers Squibb)

Es un derivado triazólico de acción prolongada y amplio espectro que inhibe citocromo P-450 y tiene acción especialmente en *Candida*, *Cryptococus*, *Aspergillus* y dermatófitos. Se estudia su acción como profiláctico en una amplia gama de micosis superficiales y sistémicas. Se absorbe rápidamente después de su administración oral con dosis única de 50 a 400 mg; la vida media varía de 4 a 8 días. Aumenta su disponibilidad con comidas grasosas. Interactúa con inhibidores de proteasas y por tanto incrementa potencialmente la dosis de saquinavir, indinavir, ritonavir, atazanavir, pero su administración concomitante con nelfinavir no muestra cambios significativos en los niveles plasmáticos. Sinvasatina potencia al ravuconazol. Los efectos colaterales más frecuentes son cefalea, diarrea y dolor abdominal.

Albaconazol (UR 9825)

Es un derivado triazólico más activo que fluconazol e igual a voriconazol; muestra actividad contra *Candida*, *Cryptococcus*, dermatófitos y hongos filamentosos oportunistas, como *Aspergillus*, *Paecilomyces* y *Scedosporium prolificans*, pero puede haber resistencia cruzada con fluconazol.

Sch 56592

Es un triazol activo en candidosis (candidiasis) a dosis menores que las de fluconazol y anfotericina B, y quizás ocurra resistencia primaria (fig. 35-6). Actúa en *Aspergillus* y *Zygomycetes*. En animales, es eficaz en blastomicosis pulmonar, criptococosis cerebral, histoplasmosis diseminada y coccidioidomicosis sistémica. No hay antagonismo ni sinergismo con anfotericina B.

Terconazol

Derivado triazólico de uso tópico (fig. 35-4). Se tolera bien en crema (0.25 y 0.5%) y óvulos vaginales. Es muy eficaz contra *Candida*, sólo se cuenta con las preparaciones para su aplicación vaginal, y se ha informado fotosensibilidad.

Genaconazol, saperconazol y electrazol

Son triazoles de segunda generación que han sido retirados del mercado por cuestiones de seguridad.

ALILAMINAS

Antimicóticos sintéticos cuya estructura consta de dos anillos bencénicos unidos a un grupo naftilo y a uno amino (fig. 35-7). Son fungicidas y actúan por interferencia con la epoxidación de escualeno; bloquean la síntesis de lanosterol y, por ende, del ergosterol y el colesterol (fig. 35-2). *In vitro*, poseen actividad contra dermatófitos, *Aspergillus* y *Candida*. Hay dos preparados, la naftifina por vía tópica y la terbinafina por vía oral y tópica; la presentación oral se usa fundamentalmente en dermatofitosis, en especial en uñas, pero se han registrado buenos resultados en varias micosis profundas.

Naftifina

Tiene amplio espectro, con actividad alta contra dermatófitos y moderada contra *Candida*. No se ha especificado su punto de inhibición. Se usa por vía tópica, pero no está disponible en muchos países.

Terbinafina

Es fungicida *in vitro* e *in vivo* al inhibir la epoxidación de escualeno. Se absorbe por vía oral en 70%. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las dos horas y se detecta en piel a los dos días. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos; tiene afinidad por lípidos y queratina. Las concentraciones en piel, pelo y uñas son 10 veces mayores que en plasma. Se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza

Aspergillus y hongos dimórficos. Se ha usado en eumicetoma o cromoblastomicosis resistentes a los tratamientos habituales a la dosis de 800 mg/día en dosis divididas hasta por tres años; en algunos casos se ha conseguido curación y, en otros, mejoría.

Ravuconazol (Bristol Myers Squibb)

Es un derivado triazólico de acción prolongada y amplio espectro que inhibe citocromo P-450 y tiene acción especialmente en *Candida*, *Cryptococus*, *Aspergillus* y dermatófitos. Se estudia su acción como profiláctico en una amplia gama de micosis superficiales y sistémicas. Se absorbe rápidamente después de su administración oral con dosis única de 50 a 400 mg; la vida media varía de 4 a 8 días. Aumenta su disponibilidad con comidas grasosas. Interactúa con inhibidores de proteasas y por tanto incrementa potencialmente la dosis de saquinavir, indinavir, ritonavir, atazanavir, pero su administración concomitante con nelfinavir no muestra cambios significativos en los niveles plasmáticos. Sinvasatina potencia al ravuconazol. Los efectos colaterales más frecuentes son cefalea, diarrea y dolor abdominal.

Albaconazol (UR 9825)

Es un derivado triazólico más activo que fluconazol e igual a voriconazol; muestra actividad contra *Candida*, *Cryptococcus*, dermatófitos y hongos filamentosos oportunistas, como *Aspergillus*, *Paecilomyces* y *Scedosporium prolificans*, pero puede haber resistencia cruzada con fluconazol.

Sch 56592

Es un triazol activo en candidosis (candidiasis) a dosis menores que las de fluconazol y anfotericina B, y quizás ocurra resistencia primaria (fig. 35-6). Actúa en *Aspergillus* y *Zygomycetes*. En animales, es eficaz en blastomicosis pulmonar, criptococosis cerebral, histoplasmosis diseminada y coccidioidomicosis sistémica. No hay antagonismo ni sinergismo con anfotericina B.

Terconazol

Derivado triazólico de uso tópico (fig. 35-4). Se tolera bien en crema (0.25 y 0.5%) y óvulos vaginales. Es muy eficaz contra *Candida*, sólo se cuenta con las preparaciones para su aplicación vaginal, y se ha informado fotosensibilidad.

Genaconazol, saperconazol y electrazol

Son triazoles de segunda generación que han sido retirados del mercado por cuestiones de seguridad.

ALILAMINAS

Antimicóticos sintéticos cuya estructura consta de dos anillos bencénicos unidos a un grupo naftilo y a uno amino (fig. 35-7). Son fungicidas y actúan por interferencia con la epoxidación de escualeno; bloquean la síntesis de lanosterol y, por ende, del ergosterol y el colesterol (fig. 35-2). *In vitro*, poseen actividad contra dermatófitos, *Aspergillus* y *Candida*. Hay dos preparados, la naftifina por vía tópica y la terbinafina por vía oral y tópica; la presentación oral se usa fundamentalmente en dermatofitosis, en especial en uñas, pero se han registrado buenos resultados en varias micosis profundas.

Naftifina

Tiene amplio espectro, con actividad alta contra dermatófitos y moderada contra *Candida*. No se ha especificado su punto de inhibición. Se usa por vía tópica, pero no está disponible en muchos países.

Terbinafina

Es fungicida *in vitro* e *in vivo* al inhibir la epoxidación de escualeno. Se absorbe por vía oral en 70%. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las dos horas y se detecta en piel a los dos días. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos; tiene afinidad por lípidos y queratina. Las concentraciones en piel, pelo y uñas son 10 veces mayores que en plasma. Se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza

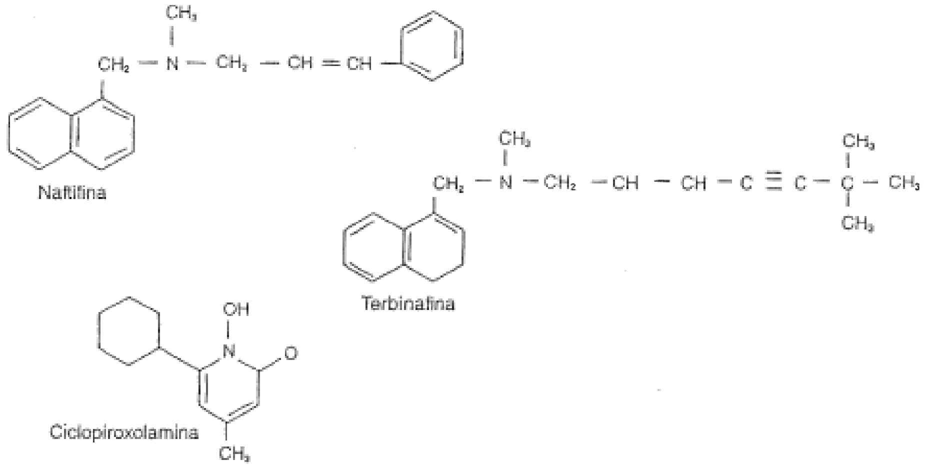


Fig. 35-7. Estructuras químicas de alilaminas y ciclopiroxolamina.

en hígado; 80% se excreta por orina y 20% por heces. En pacientes con alteraciones hepáticas, la eliminación sólo es de 30% en total. Es activo contra dermatófitos y tiene poca acción contra levaduras; ha mostrado actividad contra *Sporothrix schenckii, Scopulariopsis, Histoplasma* y *Aspergillus.*

Se dispone de presentaciones oral y tópica. Por vía oral, se toman 250 mg cada 24 horas. No hay toxicidad en seis semanas de tratamiento. Es activo en tiñas de cualquier localización y tiene buena penetración en uñas; se han observado buenos resultados con 250 mg/día en nueve semanas en las uñas de las manos, y en más de 12 semanas en las de los pies; es posible proporcionar pulsos de 500 mg una semana de cada mes, hasta observar la curación. En *tinea pedis*, son eficaces 250 mg/día durante dos semanas; la crema en *tinea corporis* quizá sea eficaz con una aplicación al día durante una semana.

Se han visto buenas respuestas en micosis subcutáneas y sistémicas con 500 mg/día por tiempo prolongado en cromoblastomicosis, esporotricosis, eumicetomas, histoplasmosis, y también en aspergilosis e infecciones por *Pneumocystis jirovecii.*

Los efectos adversos son escasos: cefalea, somnolencia, irritación gástrica, ageusia, náusea, vómito y, a veces, eccema. En infrecuentes ocasiones, aparece neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. También se ha informado exacerbación de lupus eritematoso sistémico y, recientemente, inducción de lupus eritematoso cutáneo subagudo con títulos altos de anticuerpos antinucleares y anticuerpos antihistona en personas genéticamente susceptibles; después de cuatro meses del uso de la suspensión de terbinafina, se ha observado mejoría del cuadro clínico y disminución de los anticuerpos.

Entre las interacciones más importantes están: reducción de las concentraciones plasmáticas de rifampicina y cimetidina; potencialmente podría interferir en el sistema de citocromo P-450, por lo que se deben tener precauciones al usar cimetidina, ciclosporina A, rifampicina y terfenadina.

CICLOPIROXOLAMINA

Ésta es sustituto de la piridona para uso tópico. Su fórmula es 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metil-2(IH)piridona ($C_{12}H_{17}NO_2$) con peso molecular de 268 (fig. 35-7). Tiene amplio espectro antimicótico y antibacteriano. Es fungicida y ejerce su efecto por acumulación en las células fúngicas y alteración del transporte de iones y aminoácidos a través de la membrana, lo que conduce a la pérdida de la integridad de dichas células. Inhibe la síntesis de proteínas mejor que la de ergosterol. Tiene habilidad para penetrar la queratina dura.

Se presenta en crema y solución al 1%; se dispone de un barniz para uñas al 8% para aplicaciones tres veces por semana el primer mes, dos veces por semana el segundo mes y una vez a la semana a partir del tercer mes; se remueve la laca con quitaesmalte y se liman las uñas.

Está indicada en tiñas de cualquier localización, incluso onicomicosis, así como en candidosis (candidiasis) y pitiriasis versicolor.

AMOROLFINA

Derivado desmetilado de las morfolinas; compuesto que sustituye el anillo fenilo del radical *para*-(*p*-1,1-dimetilpropil-fenil-2-metilpropio-2,6-*cis*-dimetilmorfolina). Inicialmente se utilizó como fungicida en la agricultura. Es activo contra muchos hongos y tiene actividad fungicida y fungistática, con excepción de zigomicetos, *Aspergillus* y *Fusarium*. Inhibe la síntesis de ergosterol al actuar a nivel de la 14,15-reductasa, permitiendo la acumulación de ignosterol, y también actúa a nivel de 8,7-isomerasa que convierte fecosterol a episterol. Se emplea en concentraciones de 0.25 a 0.5%. Su espectro incluye dermatófitos y *Candida*, así como onicomicosis especialmente en terapéutica combinada. Se han comunicado como efectos adversos prurito y vesículas.

Viene en crema tópica al 0.5%, tabletas vaginales de 50 mg para aplicación única y en solución ungueal al 5% para aplicar dos veces por semana.

NUEVOS ANTIMICÓTICOS

(Cuadro 35-5).

Butenafina

El hidrocloruro de butenafina es una bencilamina, bloquea la epoxidasa de escualeno y ocasiona acumulación intracelular de escualeno, por lo que su actividad fungicida es muy similar a la de las alilaminas, además de tener un importante efecto antiinflamatorio y una concentración fungicida residual de tres días. Se une fuertemente a la queratina y posee una actividad antifúngica alta en dermatófitos, pero es menor en *C. albicans*. *In vitro* también actúa contra *Aspergillus* y hongos dimorfos (fig. 35-8).

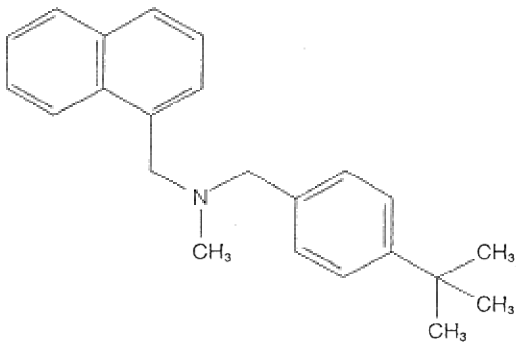


Fig. 35-8. Estructura química de butenafina.

Se introdujo en Japón en 1992; la *Food and Drug Administration* (FDA) aceptó este medicamento en 1997 y, en México, en el año 2006.

Se presenta en crema al 1%. Se ha usado en *tinea pedis* y se observa curación en cuatro semanas en 23 a 40% con la aplicación dos veces al día y, en *tinea cruris*, es eficaz con sólo dos semanas de tratamiento.

Cuadro 35-5. Nuevos antimicóticos

Butenafina
Voriconazol
Sch 56592
Nikkomicinas (nikkomicina Z)
Equinocandinas
Aculcacina, mulundocandina,
  esporofungina y FR-901379
Cilofungina
Neumocandinas A y B
Cilofungina
Ly303366 y L743872
Pradimicina
Nistatina liposomal

Antibióticos peptidonucleósidos

Fueron aislados por primera vez por Hanz Zähner en 1970, en una pagoda en Nikko, Japón, a partir de *Streptomyces tendae*. Se conocen 23 compuestos activos y 10 inactivos, y sus principales representantes son las nikkomicinas X y Z y la polioxina. Son inhibidores de la sintetasa de quitina y tienen actividad antifúngica, insecticida en parásitos de frutas y vino, y acaricida; actúan contra grampositivos y gramnegativos y no son tóxicos en plantas, pescados ni mamíferos. Su acción en *C. albicans* es baja, pero *C. immitis* es muy susceptible.

Nikkomicinas (nikkomicina Z)

Son productos naturales, metabolitos producidos por la fermentación de *Streptomyces tendae* y *S.*

cacaoi; tienen un nucleósido de pirimidina ligado a un péptido. Son inhibidores competitivos de la sintetasa de quitina de la pared celular; esta enzima realiza el último paso de polimerización y formación de quitina. Su espectro antifúngico es errático; se necesitan grandes cantidades del compuesto para tener concentraciones clínicas relevantes y actúan mejor en mohos que en levaduras. *In vitro* actúan contra *C. immitis* y *B. dermatitidis*, y tanto *in vivo* como *in vitro* han mostrado sinergia con derivados azólicos. Tienen actividad moderada contra *Candida*, *C. neoformans* y especies de *Aspergillus*. Se ha demostrado que estos compuestos entran en las células de *S. cerevisiae* y *C. albicans* por peptidopermeasas y, una vez dentro, son susceptibles de degradación por peptidasa. En modelos animales, es un medicamento prometedor pero se necesitan muchos estudios para definir su potencial en la clínica (fig. 35-2).

Lipopéptidos

Son fungicidas con actividad en 1,3-betaglucanos. Las primeras modalidades naturales fueron las equinocandinas aisladas de *Aspergillus nidulans* variedad *echinulatus*; luego aparecieron aculeacina, mulundocandina, esporiofungina y FR-901379. Los lipopéptidos semisintéticos incluyen cilofungina (Lilly), caspofungina (MSD), micafungina, anidulafungina y neumocandinas. Tienen nefrotoxicidad y hepatoxicidad mínima, pero sólo están disponibles para uso intravenoso. *Cryptococcus* y *Trichosporon* son resistentes.

Neumocandinas A y B

La fuente primaria es el hifomiceto marino *Zalerion arboricola*, reclasificado por Bills, en 1999, como *Glarea lozoyensis*, aislado en el valle del río Lozoya en España.

Corresponden a lipopéptidos incluidos en equinocandinas que actúan al inhibir la enzima glucanosintetasa e impiden la síntesis de polímeros de glucanos, que son los componentes más importantes de la pared celular de muchos hongos patógenos; no actúan en bacterias. Generan inestabilidad osmótica y lisis de la pared celular (fig. 35-2).

La neumocandina B es activa contra varios hongos así como contra *Pneumocystis jirovecii*. Parece tener un amplio espectro de actividad en micosis cutáneas y sistémicas, con acción moderada en *C. neoformans* y especies de *Aspergillus*, pero se requieren más estudios especialmente en neumonía por *P. jirovecii* en síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Cilofungina

Equinocandina sintética soluble en agua con actividad limitada contra *Candida*. Comparable en potencia con la anfotericina B en cepas de *Candida*; se usó por vía IV en estudios fase I, pero esta presentación ha sido abandonada por tóxica, por tener un espectro reducido y por la falta de presentación oral.

Hay una segunda generación de derivados semisintéticos de equinocandinas y neumocandinas con un espectro más amplio y mejores características farmacológicas. Su espectro incluye especies de *Aspergillus* y de *Candida*, así como *P. jirovecii*, pero no especies de *Cryptococcus*.

Caspofungina (Merck, MSD)

El acetato de caspofungina es un derivado semisintético de la neumocandina B. Es soluble en agua e *in vitro* posee una actividad antimicótica comparable con la de anfotericina B en especies de *Candida*, *Aspergillus* y menos en *Histoplasma* y *C. neoformans*. Tiene una vida media de 9 a 10 horas, pero se puede suministrar en una sola dosis diaria. Se ha comprobado su eficacia en modelos animales con candidosis (candidiasis) diseminada por *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Es útil en candidemia sin neutropenia, pero no en casos con cepas susceptibles a fluconazol; se considera la estrategia más eficaz en candidosis (candidiasis) en unidades de cuidados intensivos, pero es la más costosa. En candidosis esofágica en pacientes con infección por VIH con conteos de linfocitos CD4 menores de 50, se han encontrado índices de respuesta de 85%. No se conoce su utilidad en endocarditis, meningitis, osteomielitis, endoftalmitis y abscesos cerebrales por *Candida*.

Es activa en aspergilosis invasora y contra quistes de *P. jirovecii*, pero no contra trofozoítos. En tratamientos de dos semanas, es bien tolerada; se puede presentar fiebre (16%), tromboflebitis en el sitio de la venoclisis (14%) y cefalea (8%), aumento de enzimas hepáticas (alaninoaminotransferasa, 11%; aspartato aminotransferasa, 12%; fosfatasa alcalina, 10%), incrementos de creatinina de 1.4%; no requiere ajuste de la dosis ante insuficiencia renal o hepática leve. Con el suministro rápido, quizás ocurra un efecto similar a la histamina (*-like*) o incluso reacción anafiláctica. Es controversial el uso conjunto con ciclosporina A. El medicamento se cataloga en categoría C para uso en embarazadas. En el año 2002, se describió la tricosporonosis de brecha en un paciente receptor de un trasplante con el uso de caspofungina en régimen de profilaxis frente a *Aspergillus*. Se ha descrito infección diseminada por *Cryptococcus neoformans* en un paciente con enfermedad de Hodgkin infectado por el VIH-1 que recibió caspofungina de manera empírica durante un episodio de fiebre neutropénica posquimioterapia. La caspofungina no es activa frente a *Cryptococcus*, *Trichosporon* ni *Rhodotorula*, por lo que su utilización en sujetos con infección por VIH debe hacerse con precaución. También se ha descrito un caso de endocarditis sobre válvula protésica por *Candida parapsilosis* multirresistente a azoles y equinocandinas después de un tratamiento con caspofungina y fluconazol. Para otras especies, como *C. albicans*, *C. krusei* y *C. glabrata*, se han comunicado fracasos terapéuticos con caspofungina sola o en combinación con anfotericina B.

La caspofungina constituye un liofilizado que se presenta en frascos ámpula de 50 y 70 mg. Se aplica por venoclisis diluida en agua inyectable estéril durante una a dos horas; se recomienda dosis de impregnación de 70 mg y luego 50 mg/día por lo menos una semana.

Micafungina (Mycamine, Funguard, Fujisawa)

Es una equinocandina que interfiere con la síntesis de la pared celular inhibiendo la glucano sintasa. Se emplea como profiláctico en pacientes con trasplantes hematopoyéticos, como tratamiento en infecciones fúngicas invasivas en pacientes refractarios o intolerantes a otros antifúngicos. Actúa en infecciones por *Candida* incluso ante cepas resistentes a fluconazol y contra *Aspergillus in vitro* y en modelos animales. Se administra en infusión intravenosa: en adultos con aspergilosis invasiva se administran 1.5 mg/kg/día (75 mg), en *Candida* 1 mg/kg/día (50 mg) y en no-*albicans* 100 mg día por vía IV. Recientemente se han comunicado cuatro casos de pacientes con neoplasias hematológicas y tricosporonosis de brecha (*Trichosporon beigelii* y *T. asahii*) mientras recibían tratamiento con micafungina, sola o asociada a anfotericina B. La concentración mínima inhibitoria para dos de los aislamientos fue >16 mg/l. Sólo un paciente, tratado con voriconazol, sobrevivió al recuperarse hematológica e inmunológicamente. Se señala que la micafungina debió ejercer una presión selectiva que favoreció la emergencia de hongos resistentes no habituales. Los efectos colaterales más frecuentes son diarrea, náusea y bilirrubinemia.

Anidulafungina (Eraxis, Pfizer)

En candidemia y candidosis (candidiasis) invasora. Se da una dosis inicial de 200 mg diarios por vía IV seguidos por 100 mg.

Pradimicina

Estructuralmente es similar a las benanomicinas que son derivados de actinomicetos. La estructura tiene un esqueleto benzonaftacenoquinona. Posee actividad dependiente de calcio en la parte sacárida de la manoproteína de la superficie celular. Es de amplio espectro y actúa contra *Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*. Tiene actividad en modelos animales, pero hay toxicidad hepática.

Nistatina liposomal

Actúa de la misma manera que anfotericina B. Se ha elaborado una presentación multilaminar que conserva su actividad *in vitro*. Es eficaz en aspergilosis invasora en animales; a dosis mayor de 8 mg/kg/día es nefrotóxica en el ser humano. Se ha usado en candidosis (candidiasis) y aspergilosis, y como terapéutica empírica en pacientes con neutropenia febril. Se desconoce si estará disponible.

Sordarinas

Derivados antifúngicos semisintéticos de la clase sordarinas (Glaxo-Wellcome) con actividad *in* *vitro* contra hongos levaduriformes, como *Candida* y *Cryptococcus*, así como contra *P. jirovecii* y otros hongos filamentosos.

Otros

Cecropina A, indolicina, péptidos antimicrobianos, terapéutica génica, citocinas recombinantes y vacunas. En el ámbito nuclear, actúa el trimetoprim con sulfametoxazol, que se usa con éxito en neumonía por *P. jirovecii* y ha validado su sitio de acción en la vía de los folatos como medicamento de elección para este microorganismo. A nivel del DNA, la pentamidina actúa también contra *Pneumocystis*. El benomil es un fungicida usado en la agricultura. Por otra parte, la cispentacina inhibe la deshidrogenasa de hoserina y con este descubrimiento se abre la posibilidad de interferir en la síntesis de aminoácidos. Blasticidina y sinefungina interfieren en la síntesis de proteínas. Es atractiva la utilización de inhibidores de topoisomerasas y poliaminas que se usan en quimioterapia anticáncer, así como vincristina y vinblastina. Se ha especulado en el uso de inhibidores de proteasas para combatir hongos.

Terapéutica antifúngica combinada

La disponibilidad de nuevos antifúngicos con novedosos mecanismos de acción ha renovado el interés en la terapéutica combinada debido a los pocos estudios clínicos, la alta mortalidad por infecciones debidas a mohos y la limitada eficacia de los antimicóticos en uso. Sin embargo, no se debe dejar de lado la posibilidad de resistencia y de interacciones. La terapéutica combinada puede ser sinergista o antagonista, es posible reducir la eficacia y aumentar la toxicidad, y no se debe descuidar el tiempo de tratamiento y el costo.

Por ejemplo, la combinación de 5-fluorocitosina con miconazol tiene un efecto antagonista, la de 5-FC y derivados triazólicos es sinergista o indiferente; no obstante, cuando se adiciona itraconazol se suprime la emergencia de mutantes resistentes a 5-FC. Hasta hoy se considera que la combinación de 5-FC y anfotericina B es la mejor contra meningitis por criptococo, pero esta sinergia no está demostrada *in vitro*. La combinación de polienos y azoles en *Candida* muestra antagonismo y, en cambio, en *Cryptococcus* es sinergista o indiferente.

Las equinocandinas combinadas con otros antimicóticos, como anfotericina B o azoles, por lo general son sinergistas o indiferentes, pero hay sinergismo de interacciones con caspofungina cuando se combina con tacrolimo.

La combinación azol-azol en modelos animales (p. ej., fluconazol con itraconazol) no parece dar mejores resultados que el último solo. La combinación de 5-FC y fluconazol quizá mejore la eficacia, pero aumenta los efectos adversos. La triple combinación de anfotericina B, 5-FC y un triazólico en criptococosis meníngea ha dado éxitos aparentes. La terapéutica secuencial polieno-azol, con o sin 5-FC, ha mostrado que el pretratamiento con anfotericina B puede ser positivo en la actividad posterior de los azoles.

La combinación de 5-FC-azoles es antagonista en *C. glabrata* y sinergista en *C. albicans*. De otras combinaciones, la más prometedora es la de terbinafina con azoles, con sinergismo o indiferencia. La combinación de terbinafina o caspofungina con inhibidores de calcineurina, como la ciclosporina A, tal vez incremente el efecto fungicida.

Mucho se sigue investigando, no sólo en el campo clínico sino también en estudios *in vitro* y en modelos animales de experimentación.

Medicamentos a evitar durante embarazo y lactancia

Categoría X. Altamente inseguro en gestación y lactancia: fluorouracilo. Contraindicado en embarazo.

Categoría D. Inseguro en gestación, evitar en lactancia, yoduro de potasio. Podría aceptarse el riesgo si la prescripción es racional y el problema de salud lo amerita.

Categoría C. Seguridad incierta en gestación, no recomendado en lactancia: ciprofloxacina, claritromicina, cloranfenicol, DDS, equinocandinas, griseofulvina, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, interferones, rifampicina, ácido salicílico, sulfuro de selenio y sulfonamidas. La terapéutica es válida si el problema de salud indica la necesidad de su uso.

Categoría B. Seguridad supuesta por estudios en animales: amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, ácido azelaico, azitromicina, cefalosporinas, ciclopirox, cimetidina, clindamicina, clioquinol, clotrimazol, dicloxacilina, eritromicina, metronidazol, mupirocina, oxiconazol, penicilina, terbinafina, tetraciclina.

Categoría A. Seguridad establecida por estudios en seres humanos.

Sin clasificar. Hay medicamentos generalmente aceptados como seguros, de seguridad desconocida o controversial y otros reconocidos como inseguros.

ANTIMICÓTICO IDÓNEO

Se considera como tal un producto fungicida *in vivo*, de preferencia de amplio espectro, que tenga buena difusión visceral, cruce la barrera hematoencefálica y se elimine de manera activa por los riñones; que tenga baja toxicidad e interacciones, y no genere mutantes resistentes; que tenga cierta actividad inmunoestimulante y sea posible usarlo como profiláctico en inmunodeficientes; que pueda utilizarse en dosis bajas y esté disponible por vías oral e intravenosa; que pueda acortar el tiempo de tratamiento, se use en dosis única y, además, sea barato. Encontrar un medicamento que reúna estas características quizá sea utópico, pero gracias a los grandes avances en la investigación farmacológica, cada vez está más cercano el idóneo.

Bibliografía

Barton-Sterling J, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: A 19th century drug for the 21st century-Uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. J Am Acad Dermatol, 2000;43:691-697.

Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. N Engl J Med, 2006;355(11):154-159.

Bills GF, Platas G, Peláez F et al. Reclassification of a pneumocandin-producing anamorph, *Glarea lozoyensis* gen. et. sp. nov., previously identified as *Zalerion arboricola*. Mycol Res, 1999;103(2):179-92.

Birbaum JE. Pharmacology of the allylamines. J Am Acad Dermatol, 1990;23:782-785.

Blin N, Morineau N, Gaillard F et al. Disseminated mucormycosis associated with invasive pulmonary aspergillosis in a patient treated for post-transplant high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma, 2004;45:2161-2163.

Bonsmann G, Schiller M, Luger TA et al. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematous. J Am Acad Dermatol, 2001;44:925-931.

Brummer E. Voriconazole, a new wide-spectrum antifungal triazole: Activity *in vitro* and *in vivo*. Rev Iberoam Micol, 1999;16:169-170.

Ghannoum MA, Elewski B. Successful treatment of fluconazole-resistant oropharyngeal candidosis by a combination of fluconazol and terbinafine. Clin Diagn Lab Immunol, 1999;6:921-923.

Girmenia C, Moleti ML, Micozzi A et al. Breakthrough *Candida krusei* fungemia during fluconazole prophylaxis followed by breakthrough zygomycosis during caspofungin therapy in a patient with severe aplastic anemia who underwent stem cell transplantation. J Clin Microbiol, 2005;43:5395-5396.

Golan Y, Wolf MP, Pauker SG et al. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, 2005;143:857-869.

Gupta AK, Del Rosso JQ. An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycosis with the oral antifungal agents. Int J Dermatol, 2000;39:401-411.

Hay JR. Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. Br J Dermatol, 1999;141(Suppl 56):36-40.

Herbrecht R, Neuville S, Letscher-Bru V et al. Fungal infections in patients with neutropenia. Challenges in prophylaxis and treatment. Drugs & Aging, 2000;15(5):339-351.

Heymann WR. Potassium iodide and the Wolff-Chaikoff effect: Relevance for the dermatologist. J Am Acad Dermatol, 2000;42:49-52.

Higgins EM, Fuller LC, Smith CH. Guidelines for the management of tinea capitis. Br J Dermatol, 2000;143:53-58.

Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis, 2004;39:743-746.

Jan JH, Marino MR, Smith RA, et al. The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers. J Clin Pharm, 2006;46:193-200

Jain S, Sehgal VN. Terbinafine, a unique oral antifungal: Current perceptions. Int J Dermatol, 2000;39:412-421.

Jan JH, Marino MR, Smith RA et al. The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers. J Clin Pharm, 2006;46:193-200.

Jarvis B, Figgitt DP, Scott LJ. Micafungin. Drugs 2004;64(9):969-982.

Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L et al. Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother, 2004:693-715.

Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. Br J Dermatol, 1999;41(Suppl 56):26-32.

Katz HI. Systemic antifungal agents used to treat onychomycosis. J Am Acad Dermatol, 1998;38:S48-S52.

Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases. J Infect Dis, 2005;191:1350-1360.

Kullberg BJ, Sobel JD, Runhke M et al. Voriconazol *versus* a regimen of amphotericin B followed by fluconazol for candidemia in non-neutropenic patients: A randomized non-inferiority trial. Lancet, 2005;366:1435-1442.

Lee RS, Lees AM. Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole (letter). N Engl J Med, 1995;333:664-665.

Lin AN, Nakatsui T. Salicylic acid revisited. Int J Dermatol, 1998;37:335-342.

Malhotra P, Shah SS, Kaplan M, McGowan JP. Cryptococcal fungemia in a neutropenic patient with AIDS while receiving caspofungin. J Infect, 2005;51:181-183.

Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. N Engl J Med, 2004;350:950-952.

Matsue K, Uryu H, Koseki M et al. Trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. Clin Infect Dis, 2006;42:753-757.

Messer SA, Diekema DJ, Boyken L et al. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazole resistant *Candida* spp. J Clin Microbial, 2006;44(29):324-326.

Morera-López Y, Torres-Rodríguez JM, Jiménez-Cabello T et al. *Cryptococcus gattii*: *In vitro* susceptibility to the new antifungal albaconazole versus fluconazol and voriconazol. Med Mycol, 2005;43:505-510.

Moudgal V, Little T, Boikov D, Vázquez JA. Multiechinocandinand multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. Antimicrob Agents Chemother, 2005;49:767-769.

Nahm WK, Orengo I, Rosen T. The antifungal agent butenafine manifests anti-inflammatory activity *in vitro*. J Am Acad Dermatol, 1999;41:203-206.

Negroni R, Tobon A, Bustamante B et al. Posaconazole treatment of refractary eumycetoma and chromoblastomycosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2005;47(6):339-346.

Panzarelli A. Interacciones medicamentosas en dermatología. Mecanismos y relevancia clínica. Dermatol Venezol, 2006;44(3):5-15.

Salavert M, Jarque I. Efecto de los nuevos antifúngicos en la etiología de las micosis invasoras: emergencia, resistencia e infección de brecha. Rev Esp Quimioterap, 2006;19;1:11-13.

Scott LJ, Simpson D. Voriconazol. A review of its use in the management of invasive fungal infections. Drugs, 2007;67(2):269-298.

Siwek GT, Dodgson KJ, Magalhaes-Silverman M et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. Clin Infect Dis, 2004;39:584-587.

Slaughter RL, Edwards DU. Recent advances: The cytochrome P-450 enzymes. Ann Pharmacother, 1995,29:619-624.

Sorbera LA, Bartoli J, Castañar JI. Albaconazol antifungal. Drug of the Future, 2003;28:529-537.

Spatzenegger M, Jaeger W. Clinical importance of cytochrome P-450 in drug metabolism. Drug Metab Rev, 1995;27:397-417.

Vigouroux S, Morin O, Moreau P et al. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: Attention required. Clin Infect Dis, 2005;40:35-37.

Villars VV, Jones TC. Special features of the clinical use of oral terbinafine in the treatment of fungal diseases. Br J Dermatol, 1992;126(Suppl 39):61-69.

Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR. Caspofungin *versus* liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med, 2004;351:1391-1402.

Apéndices

A. Guía de productos comerciales antimicóticos y contra actinomicetos

Nombre genérico	Nombre comercial	Casa farmacéutica	Presentación vía sistémica			Presentación vía local		
			Tabs (mg)	Cuch (mg)	Otra (mg)	Crema (%)	Solución (%)	Otra
Amorolfina	Loceryl	Galderma						Sol. 5% uñas
Anfotericina B + desoxicolato de sodio	Amfostat	Bristol-Myers-Squibb			Fco. ámp. 50/41 50 000 UI			
+ Sulfato de colesterilo (dispersión coloidal)	Amphocil	Lemery			50 000 UI (50 mg/100 g)			
Ácido undecilénico y undecilenato de zinc	Desenex	Aventis				5/20	9.2	Polvo aerosol 2/20
	Micotex	Columbia				4/10		Polvo 2/17
Azufre precipitado + ácido salicílico	Sastid	Stiefel						Jabón 10/3
Bifonazol	Mycospor	Bayer				1	1	Polvo 1%
+ urea 40%	Mycospor-Onicoset	Bayer				Pomada para uñas	Atomizador	
Ciclohexidina	°Peridex	Procter & Gamble					0.12 oral	
	°Hibiscrub	ICI					Tópico 4%	
Caspofungina, acetato de	Cancidas	MSD			Fco. ámp. IV 50 mg, 70 mg			
Ciclopiroxolamina	Loprox Stipirox	Aventis Stiefel				1	1	Laca 8% Champú 1, 1.5%

Clofazimina	°Lamprene	Novartis	50, 100*					
Clotrimazol	Canesten	Bayer				1	1 Aerosol	Polvo 1%
	Canesten-V	Bayer						Crema vaginal 1%
	Lotrimin	Schering-Plough				1	1	Crema vaginal 1%
+ dexametasona	Baycuten	Bayer				1		
+ betametasona	Lotriderm	Schering-Plough				1		
Disulfuro de selenio	Selsun Selsun Oro	Abott						Champú 1% 2.5%
	Selegel	Ducray (Pierre Fabre)						Champú 1%
Econazol	Pevaryl-lipogel	Janssen-Cilag						Gel-liposomas 1%
Fluconazol	Afungil	Senosian (Altia)	100, 150*					
	Diflucan	Pfizer	50, 100, 150*	50	Fco. ámp. 50 ml (2 mg/ml)			
	Oxifungol	Armstrong	50, 100, 150*					
5-Fluorocitosina	°Ancobon °Ancoril °Oncovan	Roche-Syntex	250, 500					
5-Fluoruracilo	Fluoruracil	Roche-Syntex			Fco. ámp. 250 mg			

(*continúa*)

Nombre genérico	*Nombre comercial*	*Casa farmacéutica*	*Presentación vía sistémica*			*Presentación vía local*		
			Tabs (mg)	*Cuch (mg)*	*Otra (mg)*	*Crema (%)*	*Solución (%)*	*Otra*
5-Fluoruracilo (*continuación*)	Fulcin forte	Zeneca	125, 250, 500					
Griseofulvina	Fulvina PG	Schering-Plough	165, 330					
	Grisovin	Glaxo-SKB	125, 250, 500					
Isoconazol	Icaden	Interdis					1 Aerosol	
	Icaden-V	Interdis						Óvulos 600 mg
Itraconazol	Carexan	Pisa	100*					
	Isox	Senosiain (Cetus)	100*					
	Itranax	Janssen-Cilag	100*					
	Sporanox	Janssen-Cilag	100*					
Ketoconazol	Conazol	Liomont	200			2		
	Eurolat	Euromex				2		
	Fungicream	Andrómaco				2		
	Fungoral	Janssen-Cilag	200			2		Champú 2%
	Konaderm	ICN						Polvo 2%

Ketoconazol	Konaturil	IQFA	200				
	Ketodex	Darier			2		
	Lemyken	Euromex					Champú 1 y 2%
	Mycodib	DIBA	200	2 ml	2		
	Nastil	Best	200				
	Nizoral	Janssen-Cilag	200	2 ml	2		Champú 2%
	Onofin-K	Rayere	200		2		
	Prenalon	Degort's	200				
	Termizol	Fustery	200		2		
	Tiniazol	Liferpal			2		
	Triatop	Janssen-Cilag					Champú 1%
Miconazol	Aloid	Janssen-Cilag			2		
	Daktarin	Janssen-Cilag			2		Gel 2%
	Dermifun	Fustery			2		
	Gyno-Daktarin	Janssen-Cilag					Óvulos 100 y 400 mg
	Miconazol	Columbia			2		
	Minasol	Darier			2		
	Neomicol	Medix			2	2	
+ hidrocortisona	Daktacort	Janssen-Cilag			2/1		

(*continúa*)

Nombre genérico	*Nombre comercial*	*Casa farmacéutica*	*Presentación vía sistémica*			*Presentación vía local*		
			Tabs (mg)	*Cuch (mg)*	*Otra (mg)*	*Crema (%)*	*Solución (%)*	*Otra*
Nistatina	Micostatin	Bristol-Myers-Squibb	500 000 UI	100 000 UI/ml	Gotas 100 000 UI	100 000 UI		Tabs. vagin. 100 000 UI
Piritione de zinc	ZNP	Stiefel						Champú 1%
	Head & Shoulders	Procter & Gamble						Champú 1.5%
Piroctonolamina	Betapirox	Medihealth						Champú 1%
Sulfato de cobre + sulfato de zinc	Dalidome	Serral						Polvo 18/62
Sulfonamidas (DDS)	Dapsone	Exp. Derm.	50					
	Dapsoderm X	Mex-América	50, 100					
Sulfametopirazina + trimetoprim	Kelfiprim	Pharmacia	250/200	50/40				
Sulfametoxazol + trimetoprim	Bactrim	Roche-Syntex	80/400					
	Bactrim F	Roche-Syntex	160-800					
	Septrim	Glaxo-SKB	80/400	40/200	Dispersable 80/400			
	Septrim F	Glaxo-SKB	160/800		Dispersable 160/800			
	Servitrim	Novartis	80/400					
	Servitrim F	Novartis	160/800					

	Trimexazol	ICN	80/400			
	Trimexazol F	ICN	160/800			
	Trimexole F	Rayere	160/800			
Terbinafina	Lamisil	Novartis	250	1	1	
Terconazol	Fungistat	Janssen-Cilag				Óvulos 80 mg
Tioconazol	°Trosyd	Pfizer		1		Sol. ungueal 28%
Tolciclato	Kilmicen	Pharmacia			1	
Tolnaftato	Excelsior	Grisi			1	
	Tinaderm	Schering-Plough		1	1	
Yodoclorohidroxiquinoleína (clioquinol)	Vioformo	Novartis		3		
+ hidrocortisona	Vioformo-cort	Novartis		3/1		
+ betametasona	Clio-betnovate	Glaxo-SKB		3/1		
Yodoclorohidroxiquinoleína (*continuación*) + alantoína y alquitrán de hulla	Dariseb	Darier				Champú 0/0/7.5%
	Dealan	Silanes				Champú 3/2/5
	Sebryl-plus	Bioclon				Crema 3/2/3
	Sebryl	Bioclon				Champú 0/2/5

° No disponible en México.

* Cápsulas.

DDS = diaminodifenilsulfona.